Die sekundäre biliäre (cholostatische) Leberzirrhose aus der Sicht des Krankengutes der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn von 1950 bis 1971

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
Bonn

vorgelegt von
Heinrich Gropp
aus
Athen

Bonn 1976

Die sekundäre biliäre (cholostatische) Leberzirrhose aus der Sicht des Krankengutes der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn von 1950 bis 1971

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu
Bonn

vorgelegt von
Heinrich Gropp
aus
Athen

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. E. Raschke
2. Gutachter: Prof. Dr. med. B. Helpap

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. A. Gütgemann

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Druckerei C. Plump, Bad Honnef

Für Ursula und Jan

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0027

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	7
2.	Ätiologie der biliären Leberzirrhose	8
3.	Physiologie und Pathophysiologie der Leber und der Gallenwege	10
4.	Pathogenese der biliären Leberzirrhose	11
4.1.	Extrahepatische Cholostase	11
4.2.	Intrahepatische Cholostase	12
5.	Histologie der gesunden Leber	12
5.1.	Leberarterie	13
5.2.	Leberepithel	13
5.3.	Gallenkapillaren	14
5.4.	Lymphgefäße	14
6.	Pathologische Histologie der biliären Leberzirrhose	16
7.	Laborchemische Diagnostik des Cholostasesyndroms	17
7.1.	Bilirubin und Urobilinogen im Harn	19
7.2.	Urobilin im Harn	19
7.3.	Blutuntersuchungen bei Leberschäden	19
7.3.1.	Serumlabilitätsproben	20
7.3.2.	Elektrophorese	21
7.3.3.	Immunelektrophorese	22
7.3.4.	Bilirubin	23
7.3.5.	Nicht leberspezifische Enzyme	23
7.3.6.	Eiweißveränderungen im Serum	29
7.3.7.	Blutgerinnungsfaktoren	30
8.	Differentialdiagnose	31
8.1.	Anamnese	31
8.2.	Befund	32
8.2.1.	Schmerzen im rechten Oberbauch	32
8.2.2.	Fieber	32
8.2.3.	Ikterus	32
8.2.4.	Allgemeinsymptome	33
8.2.5.	Inspektion und Palpation	33

		Seite
8.3.	Klinische Gesamtdiagnostik	33
8.3.1.	Röntgen	33
8.3.2.	Endoskopie	33
8.3.3.	Angiographie	34
8.3.4.	Szintigraphie	34
8.3.5.	Perkutane transhepatische Cholangiographie	34
8.3.6.	Duodenoskopie mit retrograder Cholangiographie und Pancreatographie	34
8.3.7.	Leberbiopsie	35
9.	Klinik der sekundären biliären Leberzirrhose	37
10.	Chirurgie der Gallenwege	37
10.1.	Cholecystektomie	38
10.2.	Cholecystostomie	38
10.3.	Cholangiotomie	38
10.4.	Supraduodenale Choledochotomie	39
10.5.	Hepaticostomie	39
10.6.	Transduodenale Papillotomie	39
10.7.	Rekonstruktion des Gallenganges	40
10.8.	Biliobiliäre Anastomose	40
10.9.	Biliodigestive Anastomosen	40
10.9.1.	Supraduodenale, laterolaterale Choledochoduodenostomie	41
10.9.2	Hepaticoduodenostomie	41
10.9.3.	Hepatodigestive Anastomosen	41
11.	Intraoperative Routinediagnostik	42
12.	Beschwerden nach Gallenblasen- und Gallenwegsoperationen	43
13.	Zweitoperationen an den Gallenwegen	44
13.1.	Residualsteine	44
13.2.	Hepaticusstenose	45
13.3.	Choledochusligatur	45
13.4.	Ikterus innerhalb von 3 Monaten	45
13.5.	Gallenfisteln	45
13.6.	Cholecystostomie	45
13.7.	Operatives Vorgehen	46

14.	Kasuistik	47
14.1.	Krankengut	47
14.2.	Histologie	51
14.2.1.	Gallenblase	51
14.2.2.	Leber	52
14.2.3.	Leber und Gallenblase	52
14.3.	Operationen und ihre Kombinationen	53
15.	Auswertung der laborchemischen Befunde	55
15.1.	Takata-Reaktion	55
15.2.	Thymoltrübungsreaktion	56
15.3.	Alkalische Phosphatase	57
15.4.	Transaminasen	58
15.5.	Gesamtcholesterin	59
15.6.	Bilirubin	59
15.7.	Gerinnungsfaktoren	61
15.8.	Elektrophorese	62
15.9	Blutzucker	64
16.	Zusammenfassung	65
17.	Diskussion	66
18.	Literaturverzeichnis	70
19.	Lebenslauf	76

1. Einleitung

Durch ihre stetige Zunahme gewinnt die Leberzirrhose eine immer größere Bedeutung. Trotz ihrer Häufigkeit ist es bis heute nicht zu einer wissenschaftlichen Einigung bezüglich ihrer Definition, Pathogenese und Einteilung gekommen.

Mit der vorliegenden Arbeit wird der Versuch unternommen, die sog. sekundäre biliäre Leberzirrhose aus der Vielfalt der Zirrhosen herauszugreifen und sie bezüglich der Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie zu durchleuchten und die Erfolge der kausalen chirurgischen Therapie zu beweisen.

Ausgangspunkt sind Krankengeschichten von 78 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn, die dort im Zeitraum von 1950 bis 1971 wegen einer sekundären biliären Leberzirrhose behandelt wurden.

Die medikamentöse Beeinflußbarkeit einer sekundären biliären Leberzirrhose, die sich auf dem Boden einer extrahepatischen Cholostase entwickelt hat, ist außerordentlich gering. Die schnelle Beseitigung des Abflußhindernisses ist daher die einzige Möglichkeit, schwerwiegende Komplikationen wie Zirrhose und Leberkoma zu vermeiden.

2. Ätiologie der biliären Leberzirrhose

Morphologisch versteht man unter einer Leberzirrhose den knotigen Umbau des Leberparenchyms mit Narbenbildung und Umwandlung des Gefäßsystems innerhalb der Leber.
POPPER, der auf die nach wie vor nicht völlig geklärte Ätiologie der Zirrhosen hinweist, stellt zwei Gruppen von Zirrhosen, die monolobulären, deren morphologisches Bild gleichförmig ist, da alle Portalfelder betroffen sind, und die regellosen multilobulären Formen einander gegenüber. Er ist der Meinung, daß biliäre Zirrhosen keine wirklichen Zirrhosen seien, da sie sich erst nach der Entwicklung von Regeneratknoten und Septen zwischen Läppchenzentren und Portalfeldern ausbilden.
Nach BECKMANN ist eine biliäre Zirrhose dadurch gekennzeichnet, daß sie ihren Ausgangspunkt von den Gallenwegen her nimmt, also nicht hämatogen hervorgerufen wird.

Aus der Sicht des Chirurgen beschränkt sich das Erkennen einer biliären Leberzirrhose in der Aufzählung der Gallestauungsmöglichkeiten:

1. Die häufigste Ursache einer Gallestauung ist die Cholangiolithiasis.
   Ein sich über Jahre hinziehender intermittierender Steinverschluß kann über eine chronische Cholangitis zur biliären Leberzirrhose führen.

2. Obturierende Malignome der Gallengänge und der Gallenblase sowie der Papille oder des Pankreaskopfes können als auslösende Faktoren gelten.

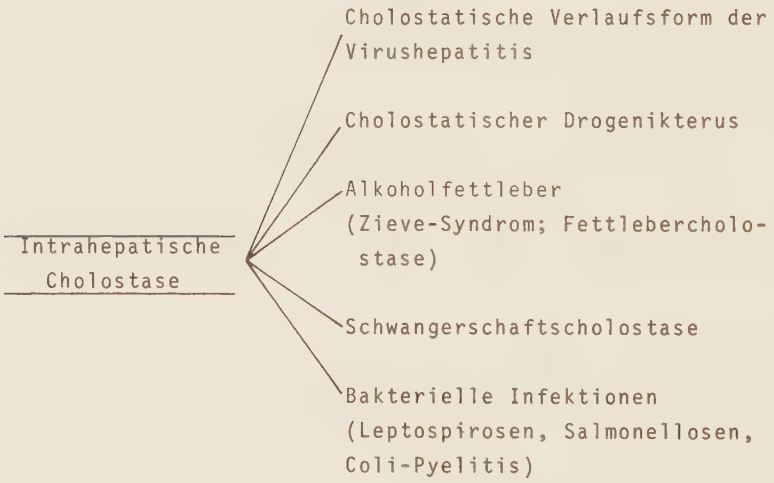
3. Narbenstenosen und Strikturen nach vorausgegangener Cholezystektomie sind wesentliche und häufig vorkommende (iatrogene) Ursachen.

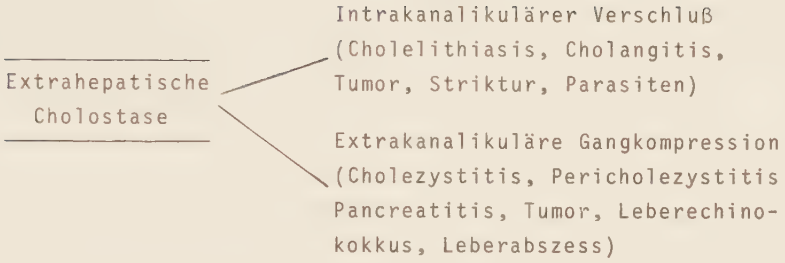
4. Papillenstenosen und Papillensklerosen, Pankreaskopfentzündungen sowie Stenosen nach Magenresektionen (vorwiegend nach BILLROTH II) führen zu Galleabfluß-behinderungen und damit zu chronisch-rezidivierenden Cholangitiden mit nachfolgenden biliären Leberzirrhosen.

5. Gallenwegsdyskinesien, insbesondere Spasmen im Bereich des Sphinkter Oddi, sollen zu anhaltenden Stauungen führen können, in deren Gefolge manche schwer zu deutende biliäre Leberzirrhose erklärt werden könnte (zit. nach SCHRIEFERS).

6. Schließlich sei an die Möglichkeit eines Gallenwegsverschlusses durch Parasiten gedacht.

Die nachstehende Übersicht faßt die Ätiologie des Cholostase-Syndroms zusammen.





3. Physiologie und Pathophysiologie der Leber und der Gallenwege

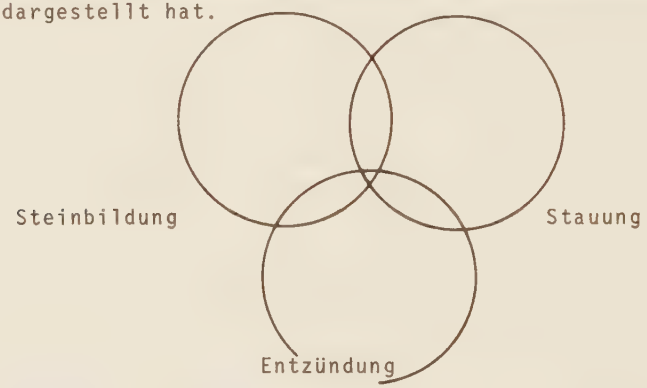
Als größte Drüse des menschlichen Organismus hat die Leber nicht allein die Aufgabe der Gallebildung; sie ist auch an den wichtigsten Stoffwechselvorgängen wie u.a. dem Zuckerhaushalt, der Harnstoffbildung und der Verarbeitung und dem Aufbau von Fetten beteiligt. Hinzu kommt die wichtige Entgiftungsfunktion.

Die Gallenblase dickt die Gallenflüssigkeit durch Wasserresorption ein, speichert sie und wirkt ausgleichend bei Druckschwankungen im Gallengangssystem (BRÜHL, FORELL, STAHLHEBER). Bei der Entleerung der Galle treten neben der Gallenblasenmuskulatur der Collum-Cysticussphincter und der Sphincter Oddi in Funktion. Ihr ungestörtes Wechselspiel, gesteuert von Vagus und Sympathicus, ist von großer Bedeutung für die Gallenblasenentleerung im Bedarfsfall. Der unveränderte Choledochus soll in seinem unteren Anteil nach Gallenblasenexstirpation unter Beteiligung des nicht nur als Schließmuskel dienenden Sphincter Oddi die Fähigkeit der aktiven Entleerung haben (REIFFERSCHEID u.a.). Deshalb ist die Entfernung einer funktionslosen Gallenblase normalerweise ohne unangenehme Folgen. Die Entfernung einer funktionstüchtigen Gallenblase hat dagegen meistens erhebliche Nachbeschwerden zur Folge. Störungen des nervösen Spiels, das noch nicht in allen Wir-

kungsmechanismen überblickt wird, führen zu dyskinetischen Beschwerden.

4. Pathogenese der biliären Leberzirrhose

Unter der Bezeichnung Cholezysto-Cholangiopathie (v. BERGMANN) werden sämtliche Erkrankungen der extrahepatischen Gallenwege einschließlich der Gallenblase zusammengefaßt. Bei der allgemeinen Pathogenese der Cholezystopathien spielen drei Faktoren eine Rolle, die v. BERGMANN als drei sich überschneidende Kreise dargestellt hat.



Dieses Schema soll darstellen, daß reine Teilformen, die außerhalb jeder Überschneidung liegen, selten sind.

Bezüglich der biliären Leberzirrhose muß man zwischen extra- und intrahepatischer Cholostase unterscheiden.

4.1. Extrahepatische Cholostase

Ihre Ursache liegt in einer mechanischen Abflußbehinderung im Ductus hepaticus communis, im Ductus choledochus oder in der Papille, extra- oder intrakanalikulär. Durch Rückstau und nachfolgenden Druckanstieg im Gallengangssystem, welcher letztlich den Sekretionsdruck der einzelnen Leberzelle über-

steigt, wird die Gallesekretion eingestellt, das Bilirubin tritt ins Blut über und verursacht einen Ikterus. Dieses wird z.T. durch Platzen der sog. HERING-Kanälchen zwischen den Leberzellplatten und den Ductuli histologisch dokumentiert. Von dort aus tritt die Galle über das Lymphsystem in die Blutbahn ein (glukuronisiertes Bilirubin, alkalische Phosphatase, Cholesterin und Gallensäure-'Cholämie').
Die Leber ist stets vergrößert und druckschmerzhaft, der Urin dunkel, Stuhl und Duodenalsaft hell.

4.2. Intrahepatische Cholostase

Sie ist selten durch eine diffuse, mechanische Drainagestörung der kleinen intrahepatischen Gallengänge bedingt, vielmehr fehlt in der Regel ein mechanisches Abflußhindernis. Dieses Verschlußsyndrom aus nichtmechanischer Ursache (G.A. MARTINI, W. DÖLLE) wird als Gallesekretionsstörung aufgefaßt, die zu einem Wiedereinströmen des Gallefarbstoffes ins Blut führt.
Die Leber ist in der Regel nicht vergrößert oder druckschmerzhaft

Extrahepatische Cholostase

Intrahepatische Cholostase

5. Histologie der gesunden Leber

In der menschlichen Leber dringt das Bindegewebe, das mit den großen Gefäßen und aus der Kapsel ins Parenchym gelangt, nur mit wenigen Retikulinfasern zwischen die Leberläppchen.

Deshalb sind deren Grenzen schwer erkennbar. Epithelzellbalken und Gefäße verlaufen radiär auf die zentral im Läppchen gelegene Vene zu.
Das Leberläppchen ist die Baueinheit der Leber. Es hat etwa wabenförmige Gestalt mit polygonal abgeflachter Oberfläche. In den Winkeln, in denen drei Läppchen zusammenstoßen, liegen kleine, etwa dreieckige Bindegewebsfelder, die sog. periportalen Felder, von denen jedes wenigstens drei Gefäßabschnitte enthält: einen Ast der A. hepatica propria, einen der V. portae und einen Gallengang. Die Einheit des periportalen Feldes unter Einschluß der drei Gefäße nennt man die GLISSON'sche Trias. An anderen Stellen verlaufen einzelne weite Venen, Äste der Vv. hepaticae. Das Leberläppchen enthält Blutgefäße, Leberepithelien und Gallenkapillaren.
Der Verlauf der Gefäße gibt die Läppchenstruktur wieder. Nach einigen Teilungen der V. portae nach Eintritt durch die Porta hepatis, erscheinen dünnwandige, weite Äste als Vv. interlobulares im periportalen Feld; sie verteilen sich weiter auf die Venulae interlobulares, deren Wände muskelfrei sind. Diese überziehen das Läppchen mit einem präkapillaren Gefäßnetz und speisen die radiär verlaufenden sinusoiden Kapillaren. Die Kapillaren münden in die V. centralis; die Vv. centrales vereinigen sich in zwei oder drei Lebervenen und münden in die V. cava inferior.

5.1. Die Leberarterie teilt sich nach Eintritt in das Organ in die Aa. interlobulares und bildet die A. interlobularis im periportalen Feld. Ihre Äste versorgen als Kapillaren das Leberstroma und schicken ihr Blut in die sinusoiden Kapillaren.

5.2. Das Leberepithel bildet ein Balkenwerk aus ein- bis zwei Zellen breiten Balken, die die Gallenkapillaren einschließen. Die einzelne Leberepithelzelle ist polygonal. In funktioneller Abhängigkeit treten abwechselnd in zirkadianen Rhythmen polyploide große und diploide kleine Epithelien auf.

5.3. Die Gallenkapillaren sind die röhrchenförmigen Spalten zwischen den Leberepithelien. Sie beginnen im Zentrum des Läppchens und führen die Galle entgegen dem Blutstrom zur Läppchenperipherie. An der Läppchenoberfläche erweitern sie sich und münden in die Ductuli interlobulares biliferi des periportalen Feldes. Deren Wand ist dünn und muskelfaserfrei. Die Ductuli führen zu größeren Gallengängen, die als Ducti hepatici an der Porta hepatis die Leber verlassen. Hier enden die intrahepatischen und beginnen die extrahepatischen Gallengänge.

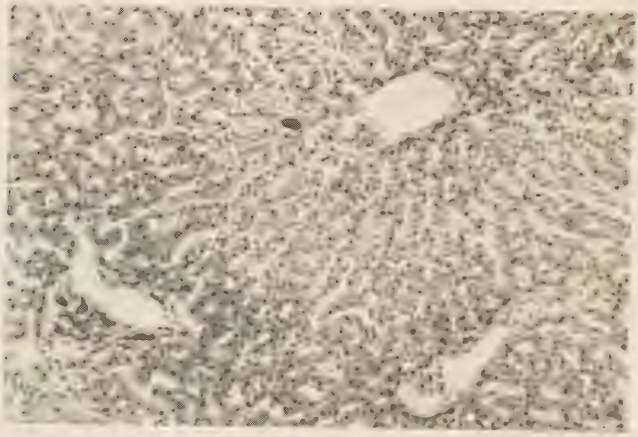
5.4. Die Lymphgefäße der Leber verlaufen in den GLISSON'schen Dreiecken. Man teilt sie in drei Abschnitte ein:

a. die Lymphkapillaren; sie beginnen blind, d.h. sie haben keine dauerhafte Öffnung in den zwischenzelligen Raum,

b. die nachfolgenden Leitgefäße, die ein weites Lumen besitzen und netzartig zusammenhängen. Zahlreiche Taschenklappen sorgen für einen gegen die Schwerkraft gerichteten Abfluß.

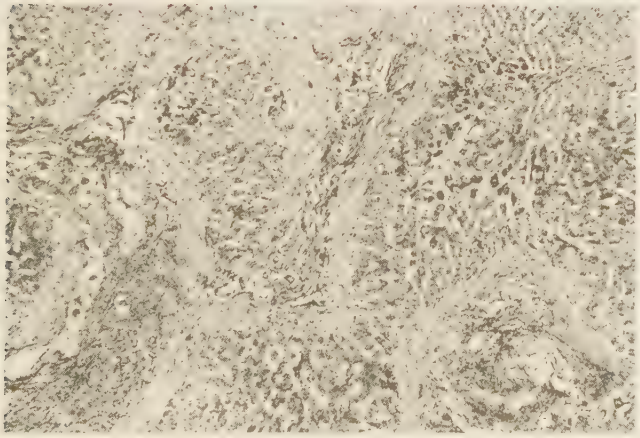
c. die Transportgefäße sind durch eine muskuläre Media ausgezeichnet. Sie bestehen aus hintereinandergeschalteten 'Klappensegmenten', von denen jedes eine Taschenklappe mit anschließendem Gefäßstück besitzt.

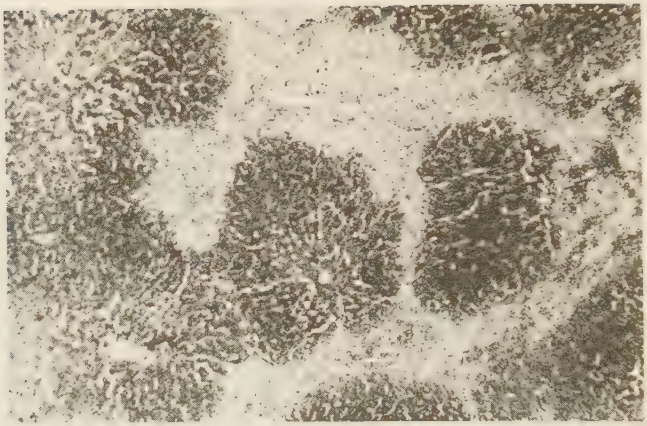
Die nachstehenden Fotografien zeigen den normalen histologischen Aufbau einiger Periportalfelder bei verschiedener Vergrößerungen.



6. Pathologische Histologie der biliären Leberzirrhose

Schon der Überblick über ein Gewebestück einer Leber mit einer biliären Zirrhose zeigt die starke Vermehrung des Bindegewebes (siehe nachstehende Fotografien); es kommt jedoch kaum zu einer regelrechten Pseudoacinusbildung. Fast alle Zentralvenen mit den sie umgebenden Leberzellbalken sind nämlich erhalten geblieben. Der Acinus ist gewissermaßen durch Abschmelzung seiner peripheren Anteile wesentlich verkleinert. An die Stelle dieser peripheren Bereiche ist Bindegewebe eingesproßt, das reichlich Gallengangswucherungen und lymphocytäre Infiltrate enthält. Da derselbe Vorgang an allen Acini ziemlich gleichmäßig abläuft, fließen die entsprechend vergrößerten periportalen Felder zusammen und bilden ein die ganze Leber durchziehendes Netzwerk. Infolge der Gallestauung kommt es zu reichlicher Ablagerung von Gallepigment, das in Form von Gallezylindern in den interzellulären Galleröhrchen, aber auch in einzelnen Gallengängen angetroffen wird. Außerdem tritt körniges Gallepigment im Protoplasma der Leberzellen auf.





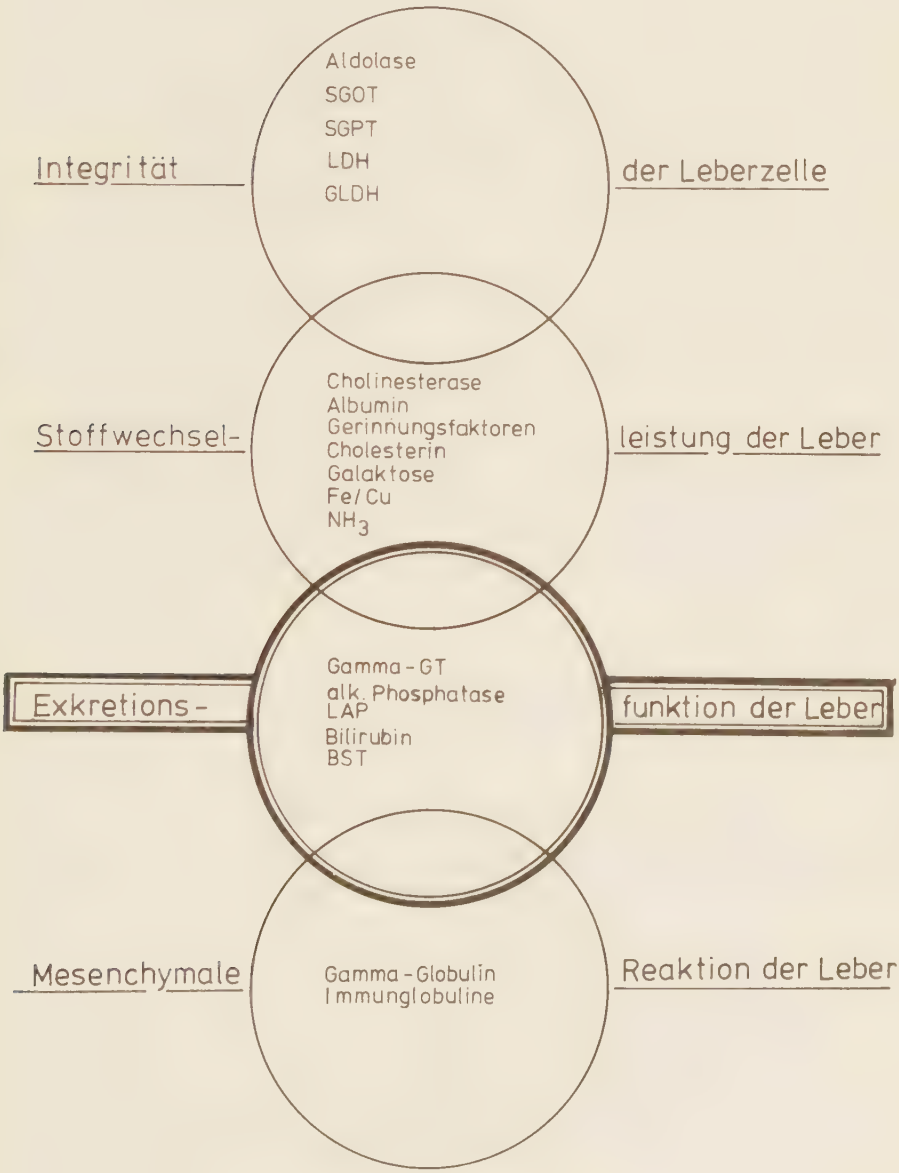
7. Laborchemische Diagnostik des Cholostase-Syndroms

Die Kenngrößen der Leberfunktion teilt man in vier verschiedene Gruppen ein, deren Teilfunktionen sich nach dem folgenden Schema von GEROK jedoch überschneiden. Es handelt sich um:

1. die Integrität bzw. Permeabilität der Leberzelle,
2. die Stoffwechselleistung der Leber,
3. die Exkretionsfunktion der Leberzelle,
4. die mesenchymale Reaktion der Leber.

Das Cholostase-Syndrom ist durch eine überwiegende Störung der hepato-biliären Sekretionsfunktion gekennzeichnet. Die Exkretionsfunktionen sind hier charakteristisch erhöht, hinzu kommt eine Erhöhung der GLDH und der Cholesterinkonzentration des Blutes sowie eine Verminderung des Serum-Eisen-Spiegels.

Kenngrößen der Leberfunktion



7.1. Bilirubin und Urobilinogen im Harn

Die Ausscheidung von Bilirubin im Harn erfolgt beim parenchymatösen Ikterus und beim mechanischen Ikterus. Als Nachweisverfahren empfielt sich wegen der Spezifität, ausreichenden Genauigkeit (2 mg/100 ml), Einfachheit, Schnelligkeit und Billigkeit die ROSIN'sche Jodprobe.
Urobilinogen wird mit der EHRLICH'schen Aldehydprobe am einfachsten nachgewiesen; zur vollkommenen Reaktion muß man jedoch den Harn erhitzen.

Die differentialdiagnostischen Möglichkeiten ergeben sich aus nachfolgender Tabelle:

Erkrankungen	direktes Bilirubin	Urobilinogen
Leberparenchymschaden	vermehrt	vermehrt
mechanischer Ikterus	vermehrt	wenig oder fehlt
hämolytischer Ikterus	fehlt	vermehrt

7.2. Urobilin im Harn

Urobilin entsteht aus Urobilinogen und wird mittels der Urobilinprobe nach SCHLESINGER nachgewiesen. Es fehlt vollständig bei einem totalen Gallenwegsverschluß.

7.3. Blutuntersuchungen bei Leberschäden

Als Nachweisverfahren für einen Leberschaden bieten sich folgende Verfahren an (nach KIENHOLZ):

1. Serumlabilitätsproben
2. Elektrophorese und Immunelektrophorese
3. Bilirubinnachweise
4. a. leberspezifische Enzyme:
   Sorbitdehydrogenase (SDH)
   Glutamatdehydrogenase (GLDH)

b. nicht leberspezifische Enzyme:
alkalische Phosphatase (AP)
Leucin-Amino-Peptidase (LAP)
Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (Gamma-GT)
Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase (SGPT)
Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (SGOT)
Lactat-Dehydrogenase (LDH)
Malat-Dehydrogenase (MDH)
Cholinsterase (Ch.E)

5. Eiweißveränderungen im Serum
6. Eisen- und Kupfer-Konzentration
7. Australia-Antigen
8. Funktionsproben (Bromthalein-, Zweifarbstofftest)
9. Blutgerinnungsfaktoren.

Aus der Vielzahl dieser Untersuchungsmethoden sind zur Differenzierung einer biliären Leberzirrhose im wesentlichen die Verfahren zur Überprüfung der Exkretionsleistung der Leber erforderlich. Auf diese wird im folgenden näher eingegangen.

7.3.1. Serumlabilitätsproben

Eiweißlabilitätsproben gehen von der Annahme aus, daß es bei den Erkrankungen des Leberparenchyms zu Veränderungen in der Zusammensetzung der Eiweißkörper und damit auch im Flockungsverhalten kommt.
Die erste sog. Leberfunktionsprüfung wurde nach einem Vorschlag von TAKATA (1928) durch STAUB und JETZTLER eingeführt und von MANCKE-SOMMER modifiziert. Zwischenzeitlich wurden etwa 200 Labilitätsproben beschrieben, von denen noch vier angewendet werden: die Cephalin-Cholesterin-Reaktion von HANGER, das Koagulationsband von WELTMANN, die TAKATA-Reaktion von MANCKE-SOMMER und der Thymoltrübungstest nach MC LAGAN. Auf die letzten beiden soll hier noch eingegangen werden.

TAKATA-Reaktion. Der Zusatz einer abgestuften $HgCl_2$-Lösung mit Natriumbikarbonat zu einer Serumverdünnung verursacht nach 24

Stunden eine Flockung. Die Werte werden in mg/100 ml $HgCl_2$ der nicht geflockten Röhrchen angegeben.
Normalwerte: 100 mg/100 ml bis 70 mg/100 ml (1-3 Röhrchen). Werte unter 60 mg/100 ml werden als pathologisch angesehen. Umfangreiche Untersuchungen haben die Bedeutung der Gamma-Globuline für den pathologischen Ausfall der Probe eindeutig nachgewiesen. Es besteht ein elektrophoretisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen der Vermehrung der Gamma-Globuline und der Flockung. Andererseits normalisiert die Zugabe von Alpha-Globulinen die Flockungswerte pathologischer Seren mit erhöhten Gamma-Globulinen. Dies erklärt die normalen Befunde der TAKATA-Reaktion bei gleichzeitiger Vermehrung der Alpha- und Gamma-Globuline.

Thymoltrübungsreaktion. Dieser Test beruht auf einer Komplexbildung der Serumlipoproteine niederer Dichte mit Phenolen. Pathologische Seren ergeben mit der gepufferten Thymollösung vom pH 7,6 in einem Mischungsverhältnis von 1:60 eine Trübung. Die Serumveränderung wird dabei von den Beta-Proteinen verursacht, wobei den Albuminen eine trübungs- und flockungshemmende Wirkung zukommt.
Die Messung der Trübungseinheiten wird nach MC LAGAN durchgeführt, der Flockungsgrad wird nach 24 Stunden abgelesen.
Normalwert: bis 3,0 MC LAGAN-Einheiten, nephelometrisch gemessene Werte über 3 MC LAGAN-Einheiten gelten als pathologisch.

7.3.2. Elektrophorese

Als Elektrophorese bezeichnet man die Trennung verschiedener Proteine im elektrischen Feld.
Für die Routinediagnostik hat sich von den vielen Elektrophorese-Möglichkeiten die Zonen- oder Trägerelektrophorese bewährt, d.h. die Trennung der einzelnen Proteinfraktionen erfolgt innerhalb eines Trägermediums wie Filterpapier, Acetatzellulosefolien, Agargel, Polyacrylamidgel oder Stärkegel.
Eiweißkörper besitzen freie Amino- und Carboxylgruppen und sind deshalb in wässriger Lösung je nach dem pH-Wert mehr oder

weniger stark positiv oder negativ geladen. Im alkalischen Milieu laden sie sich elektronegativ auf und wandern unter der Einwirkung eines elektrischen Feldes entsprechend der Anzahl ihrer Ladungen verschieden schnell zur Anode. Die unterschiedliche Wanderungsgeschwindigkeit der einzelnen Proteinkomponenten ermöglicht eine Auftrennung des Serum-Eiweißgemisches. Die getrennten Fraktionen werden mit Amidoschwarz angefärbt und photometrisch gemessen. Es werden im allgemeinen fünf Fraktionen beobachtet, von denen Albumin die größte und Gamma-Globulin die geringste Wanderungsgeschwindigkeit zeigt. Zwischen beiden ordnen sich in etwa linearen Abständen die $Alpha_1$-, $Alpha_2$-, und die Beta-Globuline ein.
Die Auswertung kann entweder durch direkte photoelektrische Messung der transparenten Streifen oder durch photometrische Elution erfolgen. Bei der Auswertung der Pherogramme wird auf folgende Veränderung geachtet:

1. Stärkere oder schwächere Ausprägung bestimmter Fraktionen gegenüber der Norm.
2. Auftreten von Fraktionen, die im normalen Serum nicht vorkommen.

Mit der Elektrophorese können keine diagnostischen Schlußfolgerungen auf das Vorliegen einer bestehenden Krankheit oder auf Funktionsstörungen bestimmter Organe gezogen werden. Einzelne Krankheiten weisen jedoch jeweils typische Merkmale auf, die vor allem eine Verlaufskontrolle des Krankheitsprozesses ermöglichen.

7.3.3. Immunelektrophorese

Sie stellt ein kombiniertes Untersuchungsverfahren dar, das auf der Anwendung der Elektrophorese in Verbindung mit immunologischen Reaktionen beruht. Dabei werden die Proteine zunächst elektrophoretisch in ihre verschiedenen Fraktionen aufgetrennt und anschließend der Einwirkung eines präzipitierenden Antiserums ausgesetzt, wodurch es beim Zusammentreffen mit den

homologen Antigenen zu spezifischen Fällungen gut nachweisbarer Immunkörperpräzipitate kommt. Auf diese Weise ist es möglich, über die elektrophoretische Trennung hinaus eine weitere Differenzierung und Charakterisierung der in einem Proteingemisch enthaltenen Eiweißkomponenten vorzunehmen.

7.3.4. Bilirubin

Eine der wichtigsten ausscheidungspflichtigen Substanzen ist das Bilirubin, welches bei einem Mißverhältnis von Anfall und Ausscheidung zum Ikterus führt. Eine Gelbsucht wird erkennbar, wenn der Bilirubinspiegel im Serum auf über 1,5 mg/100 ml ansteigt. Das Bilirubin bindet sich an die elastischen Fasern der Haut und der Konjunktiven, wo die Verfärbung wegen des weißen Untergrundes am frühesten sichtbar wird.
Das Gesamtbilirubin wird in direktes (nach BRÖHL besser sekundäres Bilirubin genannt) und indirektes (nach BRÖHL besser primäres Bilirubin genannt) Bilirubin unterteilt. Nachgewiesen wird es nach der Methode von JENDRASSIK und GRAF, bei der diazotierte Sulfanilsäure mit Bilirubin einen instabilen roten Farbstoff ergibt, der nach Zufügung von FEHLING'scher Lösung stabilisiert wird und als blaugrün gefärbte Substanz photometrisch identifiziert wird.

7.3.5. Nicht leberspezifische Enzyme

Die Enzyme sind die Seismographen in der Leberdiagnostik (BRÖHL). Die Vorteile der Enzymdiagnostik gründen sich auf folgende Eigenschaften:
Die Enzymaktivitäten reagieren im Serum

1. außerordentlich sensibel. Schon bei Schädigung weniger Zellen der Leber läßt sich ein Enzymanstieg im Serum nachweisen. Es lassen sich daher bereits geringe Schäden oder auch ein isolierter Befall eines Leberlappens, die infolge der ausgleichenden Reservekapazität mit den konventionellen Lebertests nicht erfaßt werden können, an den Veränderungen der Enzymaktivitäten gut erkennen.

2. trägheitslos. Da sie im Vergleich mit den Serumproteinen sehr kurze Halbwertszeiten besitzen, spiegeln sie stets den aktuellen Zustand der Leber wider.

3. relativ spezifisch. Ihre primäre Unspezifität kann durch die Beachtung der Enzymrelationen bei der Messung von 2 oder 3 Enzymen oder durch die alleinigen oder zusätzlichen Einsatz organspezifischer Enzyme wie z.B. SDH oder FDH usw., weitgehend ausgeglichen werden.

Diese Faktoren ermöglichen es, den Ablauf des morphologischen Zellgeschehens exakt nachzuzeichnen und jede Besserung aber auch jede Verschlechterung des Leberzustandes sofort zu erkennen. Lange bevor es zum Ikterus kommt, können die sog. cholostaseanzeigenden Enzyme bereits eine verminderte Clearance-Leistung der Leber anzeigen. Die wichtigsten sind:

Die alkalische Phosphatase (AP).

Die AP ist eines der ersten Enzyme, das bei der Leber-Gallen-Diagnostik bestimmt wurde; sie stammt vorwiegend aus Osteoblasten, Zellen der Gallenkapillaren und Dünndarmzellen. Neben der physiologischen Erhöhung (Knochenwachstum im Kindesalter, zum Ende einer Schwangerschaft und nach Frakturen), krankhafter Erhöhung z.B. bei einer infektiösen Mononukleose, toxischen Leberschäden u.a. ist die AP bei Stauungen in den Gallengängen eindeutig erhöht, weil sie normalerweise mit der Galle ausgeschieden wird, was bei einer Stauung nicht oder nur in verringertem Maße möglich ist. Differentialdiagnostisch ist die AP wichtig zur Abgrenzung eines Parenchymikterus von einem Verschlußikterus. Wegen seiner Einfachheit, hohen Empfindlichkeit und guten Reproduzierbarkeit wird fast ausschließlich der kinetische Test als Nachweisverfahren angewendet. Man läßt dabei das zu untersuchende Serum in einer Meßküvette auf das Substrat p-Nitrophenylphosphat einwirken und mißt während einiger Minuten die Extinktion bei 405 nm. Die Extinktionsänderung pro Zeiteinheit ist der Geschwindigkeit der Substratspaltung und

somit der Enzymkonzentration proportional.

Die Leucin-Aminopeptidase (LAP).

Auch dieses Enzym kommt sowohl in verschiedenen Organen (Nieren, Dünndarm, Muskulatur, Milz, Hoden u.a.) als auch in den Zellen der Gallenkapillaren vor. Für die Leber- und Gallenwegsdiagnostik ist sie spezifischer als die AP, weil sie durch andere Prozesse wie z.B. Knochenmetastasen nicht beeinflußt wird. Die LAP ist ein proteolytisches Enzym, das von L-Peptiden endständiges L-Leucin, aber auch Phenylalanin, Tyrosin, Histidin und Tryptophan abspaltet. Bei der meistens angewandten Nachweismethode mit L-Leucyl-ß-Naphtylamin wird das durch enzymatische Hydrolyse freigesetzte ß-Naphthylamin zu einem Azofarbstoff gekoppelt, der sich photometrisch bestimmen läßt. Das durch hydrolytische Spaltung von L-Leucin-p-Nitroanilid freiwerdende gelbe p-Nitroanilin ist photometrisch direkt meßbar und kann auch kinetisch registriert werden.

Die Gamma-Glutamyl-Transpeptidase (Gamma-GT).

Unter den cholostase-anzeigenden Enzymen reagiert die Gamma-GT am empfindlichsten. Aus einem Kollektiv von 250 Patienten hat SNASZ bei 93 % eine pathologische Erhöhung der Gamma-GT festgestellt, während die Vergleichswerte LAP und AP nur zu 76 % bzw. 62 % pathologisch erhöht waren. Außerdem zeigt die Gamma-GT bei Verlaufskontrollen häufig als erstes Enzym eine erhöhte Aktivität und bleibt in der Regel am längsten pathologisch. Ein zusätzlicher Vorteil der Gamma-GT gegenüber der AP und der LAP ist, daß sie weder in der Schwangerschaft noch bei Knochenerkrankungen erhöht ist.
Der Nachweis der Gamma-GT wird photometrisch geführt, wobei ein frisches hämolysefreies Serum mit 405 nm bei 25^{o}C gegen Luft gemessen wird. Aus den Extinktionsdifferenzen nach 1,2 und 3 Minuten wird ein Mittelwert errechnet. Die Aktivität der Gamma-GT wird dann nach der Formel 1616 x Delta-$E_{405\ nm}$/min = mU/ml Serum errechnet. Die Normalwerte sind für Männer

4 - 18 mU/ml, für Frauen 6 - 28 mU/ml.

Die Transaminasen (SGPT und SGOT).

Die Transaminasen haben in der Leberdiagnostik seit ca. 15 Jahren eine überragende Bedeutung. Ihre Aussagekraft hängt jedoch weitgehend davon ab, welche obere Grenze man als Norm ansetzt. 99 % aller aktiven und 95 % der mäßig aktiven Leberprozesse zeigen eine Transaminaseaktivität über 12 mU/ml. Nähme man -wie früher- die obere Grenze mit 20 mU/ml an, so würde man nur 30 - 50 % der mäßig aktiven Fälle erfassen (SNASZ). Neben der absoluten Höhe der Transaminasewerte sollte auch das Verhältnis zwischen Aktivität zytosoler und mitochondrialer Enzyme berücksichtigt werden. Am einfachsten wird die Relation zwischen zytosolen und mitichondrialen Enzymen durch den Quotienten SGOT/SGPT (DE RITIS-Quotient) charakterisiert. Quotienten unter 1 sprechen für ein Überwiegen zytosoler Enzyme, es sind domit vorwiegend entzündliche Lebererkrankungen. Man kann auch sagen, daß bei höherer SGPT- als SGOT-Aktivität eher ein leichter Leberschaden vorliegt. Quotienten über 1 sind bezeichnend für einen schweren Leberschaden vom Nekrosetyp. Der Überschuß an SGOT stammt aus den Mitochondrien und spricht damit für eine tiefgreifende Zellschädigung. Die Leberzellnekrose kann zusätzlich durch eine erhöhte GLDH-Aktivität bestätigt werden. Der DE RITIS-Quotient ist besonders bei Verlaufskontrollen aufschlußreich. Kehrt die Relation sich im Verlauf zugunsten der SGOT um, so ist ein Fortschreiten der Erkrankung anzunehmen. Bei einem akuten Schub sieht man meistens einen Anstieg der SGPT über die SGOT hinaus. Bleibt dieses Phänomen aus, so spricht das meistens für eine schlechte Prognose; die Synthese der SGPT in der Leber ist offensichtlich bereits eingeschränkt.

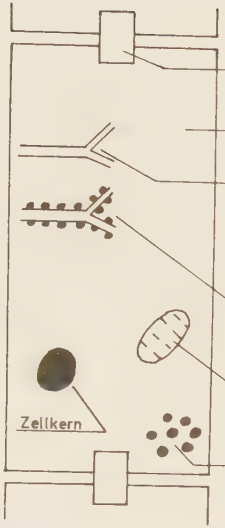
Nachweise: SGOT. Von den verschiedenen Nachweisverfahren ist der UV-Test nach neuesten Erkenntnissen der bestgeeignete weil genaueste Test. Man läßt dabei das zu untersuchende Serum in gepufferter Lösung auf Ketoglutarat und Aspartat einwirken. Das dabei entstehende Oxalacetat wird enzymatisch in Gegenwart von

Malatdehydrogenase durch $NADH_2$ zu Malat umgesetzt. Die Geschwindigkeit der $NADH_2$-Abnahme kann durch die Extinktionsabnahme im nahen UV-Bereich gemessen werden. Sie ist der SGOT-Konzentration direkt proportional.
Die Normalwerte betragen 2 - 19 mU/ml.
SGPT. Auch hier wird der UV-Test verwendet. Man läßt dabei das zu untersuchende Serum in gepufferter Lösung auf Alpha-Ketoglutarat und L-Alanin einwirken. Das dabei entstehende Pyruvat wird enzymatisch in Gegenwart von LDH und $NADH_2$ zu Laktat umgesetzt. Die Geschwindigkeit der $NADH_2$-Abnahme wird durch Extinktionsabnahme im nahen UV-Bereich gemessen. Sie ist der SGPT-Konzentration direkt proportional.
Die Normalwerte betragen 3 - 17 mU/ml.

Die Cholinesterase (Ch.E)

Die Cholinesterase ist ein Enzym, das u.a. auch in der Leber gebildet wird und ins Blut sezerniert wird. Ihr Aktivitätsabfall im Serum geht parallel mit der Verminderung anderer in der Leber synthetisierter Bluteiweiße und einiger Gerinnungsfaktoren. Die Cholinesteraseaktivität gibt bei der Verlaufskontrolle chronischer Leberkrankheiten ein Bild über die Einschränkung der Eiweißsynthese und damit über den Schweregrad des Parenchymausfalls.
Als Nachweis benutzt man den kinetischen Test. Als Substrat wird S-Butyryl-Thiocholinjodid verwendet, das von der Cholinesterase des Plasmas sehr leicht gespalten wird. Die schon bei geringer Hämolyse freiwerdende Acetylcholinesterase der Erythrozyten verursacht hierbei keine Störung. Als Indikator dient 5,5-Dithiobis-2-Nitrobenzoat, das durch freigesetztes Thiocholin zum gelb gefärbten 5-Mercapto-2-Nitrobenzoat reduziert wird. Aus der Geschwindigkeit der Farbbildung, die im Photometer meßbar ist, ergibt sich die Ch.E-Konzentration. Die Methode zeichnet sich durch Einfachheit, Schnelligkeit und gute Reproduzierbarkeit aus.
Der Normalwert beträgt 3 - 8 U/ml.

Die Lokalisation der wichtigsten Enzyme in der Leberzelle



	Funktion	Enzyme
Gallenkapillaren	Ausscheidung der Galle	AP, LAP
Zytoplasmaraum		SGOT, SGPT, LDH, MDH, SDH
Endoplasmatisches Retikulum (glatt)	Konjugation von Bromthalein, Bilirubin, Steroidhormonen Acetylierung, Methylierung Reduktion, Oxidation	Enzyme treten normalerweise nicht in das Plasma über
Endoplasmatisches Retikulum (granulär)	Proteinsynthese	Albumin, CHE, Coeruloplasmin, Gerinnungsfaktoren
Mitochondrien	Energielieferant	GOT, GLDH, MDH
Lysosomen	Die meisten Speicherkrankheiten sind Folge eines lysosomalen Enzymmangels	

7.3.6. Eiweißveränderungen im Serum

Veränderungen der Serumeiweiße bei chronisch-entzündlichen Lebererkrankungen sind lange bekannt. Neben der Vermehrung des Serumeiweißgehaltes fand man vor allem quantitative Abweichungen nach elektrophoretischer Auftrennung der Serumproteine. Dabei wurde immer wieder eine häufig exzessive Vermehrung der Gamma-Globuline und z.T. auch der Beta-Globuline nachgewiesen.

Frühere Untersuchungen der Serumproteine mit Hilfe der Papierelektrophorese hatten Unterschiede in den Diagrammen bei verschiedenen Formen chronischer Lebererkrankungen ergeben. Da die Abweichungen vor allem Beta- und Gamma-Globuline betraf, mußte man an die unterschiedliche Vermehrung einzelner Immunglobulinklassen bei indifferenten chronischen Lebererkrankungen denken. Diese Annahme wurde durch immunelektrophoretische Analysen der Serumproteine bei chronischer Hepatitis bestätigt. Neben einer Zunahme der Gamma-Globuline (IgG) fand man unterschiedliche Vermehrungen der Gamma-A- und Gamma-M-Globuline (IgA und IgM) und damit die Erklärung für die häufige Gamma-Beta-Verschmelzung in der Papierelektrophorese, denn die Gamma-A- und Gamma-M-Globuline wandern papierelektrophoretisch im Übergangsbereich zwischen der Beta- und Gamma-Globulinfraktion. Wesentlich genauere Angaben über das quantitative Verhalten der Immunglobuline bei chronischen Lebererkrankungen wurden durch die quantitative immunologische Bestimmung einzelner Immunglobuline im Serum möglich. Diese erlaubte eine Zuordnung bestimmter Gamma-Globulinkonstellationen zu verschiedenen Formen chronischer Lebererkrankungen. So wurden z.B. bei sekundären biliären Leberzirrhosen Anstiege der Gamma-A-Globulinfraktion festgestellt.
Die Bestimmung der quantitativen Immunglobulinverteilung scheint nach den bisherigen Befunden ein brauchbarer Parameter zur Differenzierung chronisch-entzündlicher Lebererkrankungen zu sein. Mit Hilfe dieser Methode lassen sich weitgehend krankheitstypische Verteilungsmuster ermitteln. Mit Hilfe der Papierelektrophorese lassen sich bereits 6 Eiweißfraktionen er-

mitteln. Die Immunelektrophorese erlaubt hingegen die Identifizierung von mehr als 20 unterschiedlichen Proteinen im Serum. Dabei ist von besonderem Interesse, daß das Serum-Gamma-Globulin aus drei Komponenten zusammengesetzt ist,die als IgG, IgA und IgM bezeichnet werden. Wegen ihrer funktionellen, chemischen und immunologischen Verwandschaft faßt man sie als sog. Immunglobuline zusammen.

7.3.7. Blutgerinnungsfaktoren

Zu den Erkenntnissen der gerinnungsphysiologischen Grundlagenforschung, die für die klinische Medizin nutzbar gemacht werden konnten, zählen die diagnostischen Möglichkeiten der Leber-Gallenerkrankungen.
In der Leber werden die meisten Gerinnungsfaktoren, nämlich Fibrinogen, Prothrombin, die Faktoren V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII sowie Plasminogen und Antiplasmin produziert, die Faktoren II, VII, IX und X jedoch nur unter der Voraussetzung, daß Vitamin K_1 in ausreichender Konzentration vorhanden ist.
Als Ursache des verminderten Vitamin-K_1-Angebotes sind bekannt:

1. der verminderte Gehalt von Vitamin K_1
2. die verminderte Resorption von Vitamin K_1
3. die gestörte Verwertung von Vitamin K_1.

Bei einem Gallenwegsverschluß sinkt die Vitamin-K_1-Resorption ab, weil wegen des Gallemangels kein Vitamin K_1 resorbiert werden kann. Gerinnungsphysiologisch sieht man folgende charakteristische Veränderungen:
In der akuten Verschlußphase sind die Faktoren des Prothrombinkomplexes II, VII, IX, X sowie die Faktoren V und VIII mäßig bis deutlich erhöht, ohne daß die Leberfunktion wesentlich beeinträchtigt ist. Bei andauerndem Gallengangsverschluß sind die Gerinnungsänderungen durch Beeinträchtigung der Leberfunktion gekennzeichnet. Eine verminderte Produktion der Faktoren II, VII, IX und X, erhöhte Aktivität der Faktoren V und VIII, erhöhte Aktivität der Antithrombine III und VI sowie gesteigerte Fibrinolyse sind nachweisbar. Es tritt jedoch

keine Thrombopenie auf (POPOV-CENIC). Je nach dem Ausmaß der Schädigung der Leberzellen, ganz gleich um welche Form der Lebererkrankung es sich handelt, werden die Gerinnungswerte mehr oder weniger stark verändert, immer jedoch pathologisch sein: es korreliert stets der Schweregrad der Erkrankung mit dem Schweregrad der Gerinnungsänderung (POPOV-CENIC).
Wertvolle prognostische Hinweise erhält man erst durch mehrfache gerinnungsphysiologische Kontrolluntersuchungen.

8. Differentialdiagnose

Bei der Differentialdiagnose des Ikterus stehen sich vor allem der Parenchymikterus und die Cholostase bzw. die konservativ zu behandelnde intrahepatische und die operativ anzugehende extrahepatische Cholostase gegenüber. Für die Diagnose der Cholostase sind Anamnese und biochemische Blut- und Harnbefunde entscheidend, da die klinischen Zeichen oft nur bei komplettem extrahepatischen Verschluß eindeutig sind.
Der Untersuchungsgang beim cholostatischen Ikterus sollte sich nach LINHART folgendermaßen gestalten:

8.1. Anamnese

Bei einer Reihe von Krankheiten kann die Kenntnis der Alters- und Geschlechtsverteilung wertvolle Hinweise auf die Diagnose geben. Z.B. neben einer angeborenen Atresie liegt bei einem cholostatischen Ikterus im jugendlichen Alter eher eine intra- als eine extrahepatische Cholostase vor. Gallensteine vor dem 20. Lebensjahr sind selten, ebenso wie Tumoren als Ursache einer extrahepatischen Cholostase.
Bei der medizinischen und sozialen Vorgeschichte muß besonderer Wert auf eine genaue Medikamentenanamnese gelegt werden, wobei zu beachten ist, daß die Leber auch im Sinne einer hyperergischen Reaktion mit einem Ikterus selbst auf kleine Medikamentengaben reagieren kann. Die Frage nach Bluttransfusionen, Injektionen oder Blutentnahmen eine Woche bis mehrere Monate vor Beginn der Erkrankung kann die Diagnose einer Virus-

hepatitis erbringen. Ein Leistungsknick in der Anamnese ergibt oft einen wertvollen Hinweis. Besteht eine Tumorvorgeschichte, so sollte man an Metastasen am Leberhilus oder in der Leber denken. Sehr wichtig ist die Alkoholanamnese. Bei chronischen Alkoholikern ist ein cholostatischer Ikterus nicht selten ein Zeichen der Dekompensation einer Leberzirrhose oder einer Pankreatitis. Eine Berufsanamnese gibt oft Hinweise auf Exposition gegenüber Lebertoxinen.

8.2. Befund

8.2.1. Schmerzen im rechten Oberbauch

Kolikartiger Schmerz 10 bis 14 Stunden vor dem Auftreten eines Ikterus ist nahezu ein Beweis für einen Choledochusstein. Treten solche Schmerzen während eines bereits bestehenden Ikterus auf, so kann auch eine Virushepatitis vorliegen. Dauerschmerz, der dem Ikterus vorausgeht und nach seinem Auftreten anhält, ist verdächtig auf Tumoren der Leber, der Gallenwege oder des Pankreas.

8.2.2. Fieber

Fieber einige Tage bis Wochen vorAuftreten des Ikterus, eine Grippe ohne Lokalsymptome, ist charakteristisch für die Virushepatitis; subfebrile Temperaturen, die einen Ikterus während längerer Zeit begleiten, sind hepatischer oder tumotöser Natur. Dagegen spricht Schüttelfrost mit hohem Temperaturanstieg am Vortage des Ikterus für eine Cholangitis bei einem Choledochusstein, einer Sepsis, eines Leberabszesses oder einer Leptospirose.

8.2.3. Ikterus

Ein rasch innerhalb weniger Tage zunehmender Ikterus spricht für eine Hepatitis. Bei extrahepatischem Gallenwegsverschluß steigt das Serumbilirubin nur langsam an. Entwickelt sich ein Ikterus bei älteren Menschen ohne Schmerzen und Fieber, so liegt der Verdacht auf ein Karzinom nahe.

8.2.4. Allgemeinsymptome

Müdigkeit, Kopfschmerzen und oftmals starke rheumatische Gliederschmerzen sind typisch für eine Virushepatitis. Intensiver Pruritus ohne nennenswerten Ikterus ist typisch für den Beginn einer primären biliären Leberzirrhose.

8.2.5. Inspektion und Palpation

Gallenblase: Ikterus und große palpable Gallenblase werden oft durch einen Tumorverschluß im Bereich des distalen Ductus choledochus verursacht (COURVOISIER'sches Zeichen). Tritt dieser Befund im Anschluß an eine Kolik auf, so darf man einen Verschluß des Ductus cysticus annehmen.
Leber: Eine nicht vergrößerte Leber bei seit Wochen bestehendem Ikterus macht eine Virushepatitis wahrscheinlich. Bei totalem Verschlußikterus ist die Leber vergrößert und kann druckschmerzhaft sein. Bei Leberzirrhose oder Karzinommetastasen können nicht selten Knoten getastet werden.
Milz: Eine vergrößerte, weiche Milz findet sich oft im akuten Stadium einer Virushepatitis. Bei Leberzirrhose, besonders wenn zusätzlich eine Pfortaderthrombose besteht, kann die Milz hart palpabel sein. Das ist bei Karzinomen selten der Fall.

8.3. Klinische Gesamtdiagnostik

8.3.1. Röntgen. Röntgenkontrastuntersuchungen der Gallenblase und der Gallenwege fallen beim Ikterus negativ aus und sollten unterlassen werden. Eine Leeraufnahme der Gallenblase kann kalkhaltige Konkremente erkennen lassen. Bei einer Breipassage können Ösophagusvarizen auf eine Leberzirrhose hinweisen. Tumoren im Magen und Wandveränderungen des Duodenums lassen an ein Pankreaskarzinom denken. Ein intravenöses Pyelogramm kann auf Tumoren im Harnwegssystem oder im Abdominalraum als Ursache von Metastasen oder einer reaktiven Hepatitis hindeuten.

8.3.2. Endoskopie. Unter dem Laparoskop erscheint bei einer Cholostase eine grüne Leber, nicht jedoch bei entzündlichen Lebererkrankungen ohne Cholostase. Oft erkennt man dabei auch

die Ursache der Cholostase (Metastasen, gestaute Gallenblase als Hinweis auf einen Tumor- oder Steinverschluß). Eine nicht gefüllte Gallenblase kann ein Hinweis auf einen Verschluß im Ductus hepaticus sein.

8.3.3. Angiographie. Die selektive Arteriographie des Truncus coeliacus läßt pathologische Veränderungen im Bereich seiner Äste erkennen. Sie stellt ein wichtiges Hilfsmittel für die Diagnose raumfordernder Prozesse in der Leber und im Pankreas sowie im gesamten Oberbauch dar. Dies gilt auch für die Splenoportographie, die außerdem Aufschluß über die Druckverhältnisse im Pfortadersystem gibt.

8.3.4. Szintigraphie. Sie erlaubt die Beurteilung von Form, Lage und Größe der Leber. Veränderungen im Parenchym wie etwa Fettleber, chronische Hepatitis und Leberzirrhose setzen die Aktivitätsaufnahme herab. In erster Linie ist die Leberszintigraphie jedoch indiziert zum Nachweis raumfordernder Prozesse in der Leber. Im Pankreasszintigramm kann sich ein Pankreaskarzinom als Ursache einer Cholostase zeigen.

8.3.5. Perkutane transhepatische Cholangiographie. Sie gelingt meist nur bei gestauten Gallengängen und ist dann Ausdruck einer extrahepatischen Cholostase.

8.3.6. Duodenoskopie mit retrograder Cholangiographie und Pankreatographie. Die Fiberduodenoskopie eröffnet, seit leistungsfähige Optiken die anfänglichen technischen Schwierigkeiten behoben haben, für die Diagnostik der Erkrankungen des Duodenums, des Pankreas und des Gallengangssystems neue Wege. DEMLING u.a. berichten über den hohen Wert der tiefen Duodenoskopie mit retrograder Darstellung des Pankreasganges und des Gallengangssystems. Stein-, entzündungs- oder tumorbedingte Stenosen werden bei Gelingen der Untersuchung auf diese Weise erkannt. Bei differentialdiagnostischen Erwägungen hinsichtlich eines intra- oder extrahepatischen Verschlußsyndroms stellt die gelungene retrograde Darstellung eine wertvolle Hilfe dar.

8.3.7. Leberbiopsie. Die Indikation zur Leberbiopsie wird immer dann nötig sein, wenn die konventionellen klinischen Untersuchungsmethoden keine eindeutige Diagnose gebracht haben. Vorsicht istgeboten bei den Fällen eines kompletten Verschlußikterus. Am zuverlässigsten und umfassendsten sind Ergebnisse, die mit der Laparoskopie und gezielten Leberpunktion zu gewinnen sind. In manchen Fällen (Verdacht auf Fettleber, chronische Hepatitis, funktionelle Hyperbilirubinämie) genügt jedoch auch die Blindpunktion.
In der nachfolgenden Gegenüberstellung von Indikation und Kontraindikation (nach THALER) soll das weite Anwendungsgebiet der Leberbiopsie gezeigt werden; es soll jedoch auch auf Gefahren durch allzu unkritischen Einsatz der Leberbiopsie hingewiesen werden.

Indikation und Kontraindikation der Leberbiopsie:

(nach THALER)

Indikation:

1. ungeklärte Gelbsucht
2. ungeklärte pathologische Laboratoriumstets
3. ungeklärte Vergrößerung oder Konsistenzvermehrung der Leber
4. ungeklärte Vergrößerung der Milz
5. ungeklärte Blutungen aus dem Intestinaltrakt
6. ungeklärter Ascites
7. ungeklärte Fieberzustände
8. Festlegung des Schweregrades einer Hepatitis
9. Klärung posthepatischer Zustände
10. Verdacht auf Vorliegen direkter oder indirekter hepatotoxischer Veränderungen
11. ungeklärte Stoffwechselkrankheiten
12. ungeklärte Krankheiten des blutbildenden Systems
13. Verdacht auf Vorliegen granulomatöser Erkrankungen
14. Verdacht auf Metastasenleber
15. Verlaufskontrolle akuter und chronischer Leber-Leberkrankheiten

Kontraindikation:

Absolute:

1. Blutgerinnungsstörungen
   Prothrombinzeit (Quick) unter 50 %
   Thrombocytopathien
   Hämophilie und hämophilieartige hämorrhagische Diathesen
2. Pleuraempyem und subphrenischer Abszess rechts
3. Zysten- und Hämangiomleber

Relative:

1. fehlende oder mangelhafte Leberdämpfung
   a. Kantenstellung der Leber
   b. schweres Lungenemphysem
   c. Chilaiditi-Syndrom
   d. Hernie, Lähmung oder Relaxation des rechten Zwerchfells
   e. Situs inversus
2. kompletter extrahepatischer Verschlußikterus nach der ersten Gelbsuchtswoche
3. akute Cholangitis
4. Ascites
5. große Lebermetastasen
6. schwerkranke oder kachektische Patienten

16. Kontrolle des Therapieerfolges
17. Gutachterfragen

9. Klinik der sekundären biliären Leberzirrhose

Klinisch ist die Diagnose der biliären Zirrhose nur in fortgeschrittenen Stadien zu stellen. In den Anfangsstadien lassen viele der angeführten Leberuntersuchungen im Stich, die meist vorhandene Lebervergrößerung muß noch nicht unbedingt der Ausdruck einer Zirrhose sein. Milzvergrößerungen sind selten hochgradig und entziehen sich dem klinischen Nachweis. Ascites und portale Hypertension treten erst spät auf (BECKMANN). Lediglich die Zeichen der Cholostase und Infektion der Gallenwege sind relativ leichter erfaßbar, die sich daraus ergebende Diagnose der chronischen Cholangitis sollte stets Anlaß zur baldigen operativen Beseitigung des kausalen Abflußhindernisses sein, ehe die Ausbildung einer sekundären biliären Zirrhose möglich ist.

10. Chirurgie der Gallenwege

Die Chirurgie der Gallenwege ist in mehr als 90 % der Fälle eine Chirurgie der Gallensteine. Die Frühoperation, d.h. die sobald wie möglich nach dem Auftreten der klinischen Beschwerden ausgeführte Entfernung der Steingallenblase ist das Resultat folgender Erfahrungen:

1. einen konservativen Weg der Gallensteinbeseitigung gibt es bis heute nicht, DANZIGER et. al. berichten allerdings in neuester Zeit über erfolgversprechende Anwendung von Chenodesoxycholsäure, einem Zwischenprodukt im Stoffwechsel der Gallensäuren, zur in vivo - Auflösung von Gallensteinen. Möglicherweise ergibt sich hier zukünftig ein Weg zur konservativen Behandlung des Gallensteinleidens,
2. das Operationsrisiko einer frühzeitig entfernten, noch unkomplizierten Steingallenblase liegt heute unter 0,5 % .

Der Gallenstein gehört zu den typischen Wohlstandserkrankungen der westlichen Welt. Bereits im 3. Lebensjahrzehnt ist er bei fast 9 % der Bevölkerung anzutreffen, im 8. Lebensjahrzehnt sogar bei 50 %.
Die Erklärung für eine altersabhängige Zunahme von Komplikationen ist verhältnismäßig leicht. Auf die Dauer wird von einer schwelenden Schleimhautentzündung ausgehend die Geweberesistenz der Gallenblase und der abführenden Gallenwege beeinträchtigt. Es kommt zu einer Atonie der Gallenwege und in deren Gefolge zu einer Lichtungserweiterung, die nun ihrerseits eine Steinwanderung begünstigt. Deshalb findet man jenseits des 50. Lebensjahres häufig eingeklemmte Zysticussteine, Choledochus- und Papillensteine. Diese gewanderten Steine sind es, die als Ausgangspunkt weiterer Komplikationen wie Empyem, Gangrän, Perforation oder nicht zuletzt dem Verschlußikterus dienen.

10. Operationsmethoden

10.1. Cholecystektomie

Die Exstirpation der Gallenblase gehört zu den am häufigsten durchgeführten Eingriffen in der Abdominalchirurgie. Sie entfernt mit den Steinen die Gallenblase als deren Bildungsort. Entzündungen der Gallenblase sind überwiegend Begleiterscheinungen der Steinerkrankung. Bei den chronischen Entzündungsformen wird die Operationsindikation daher auch vorwiegend durch das Steinleiden bestimmt.

10.2. Cholecystostomie

Die äußere Fistelung der Gallenblase hat heute nur noch den Charakter eines Noteingriffs. In der Regel sollte der Cholecystostomie nach Erholung des Patienten grundsätzlich die Cholecystektomie folgen.

10.3. Cholangiotomie

Ein vermutetes oder nachgewiesenes Abflußhindernis im großen Gallengang erfordert dessen Eröffnung. Die Lokalisation der

Abflußbehinderung bestimmt die Wahl der Inzisionsstelle:

1. beim Steinbefall des Gallenganges zwischen Gallengangsbifurkation und präpapillärem Abschnitt ohne gleichzeitige Papillenstenose erfolgt die Inzision des Gallenganges im supraduodenalen Anteil,
2. beim prä- und intrapapillären Stein sowie bei freien Choledochussteinen und gleichzeitiger Papillenstenose bevorzugt man ohne vorherige Inzision im freien Gangteil den transduodenalen, transpapillären Zugang zum Gallengang,
3. Hepaticussteine in und leberwärts der Gallengangsbifurkation sowie hier lokalisierte Tumoren erfordern ausnahmsweise die Eröffnung des Ductus hepaticus communis.

10.4. Supraduodenale Choledochotomie

Die Gallengangsinzision erfolgt stets 5 - 10 mm von der lateralen Duodenalwand entfern. Die Steinextraktion gelingt bei der häufigsten Lokalisation der Steine im retroduodenalen und interpancreatischen Abschnitt des Gallenganges leichter, wenn Duodenum und Pancreaskopf vorher mobilisiert wurden.
Die Gallengangsdrainage bezweckt eine vorübergehende Druckentlastung des Gallengangs. Der Durchmesser des Drains soll deutlich kleiner als die Gallengangslichtung sein, damit eine Druckschädigung der Schleimhaut vermieden wird und die Gallenpassage zum Duodenum erhalten bleibt.

10.5. Hepaticostomie

Abweichend von der Eröffnung des Gallengangs im supraduodenalen Abschnitt können Abflußhindernisse in der Hepaticusbifurkation und den intrahepatischen Gallengängen die alleinige oder zusätzliche Eröffnung des Ductus hepaticus communis erfordern.

10.6. Transduodenale Papillotomie

Bei der Erkrankung des terminalen Gallengangs und der Papille ist der operative Eingriff am erkrankten Organabschnitt der rationale Weg. Der Zugang zur Papille bietet den Vorzug der direkten Betrachtung.

10.7. Rekonstruktion des Gallengangs bei frischer Verletzung und nicht steinbedingter benigner Abflußstörung

Die Gallengangsverletzung ohne Kontinuitätstrennung als Tangentialverletzung des Ductus choledochus und hepaticus unterläuft meistens bei der Ablösung der Gallenblase oder beim Versuch der Isolierung eines parallel verlaufenden Ductus zystikus. Der Verschluß dieser Verletzung erfolgt wie bei einer Choledochotomie.

10.8. Biliobiliäre Anastomose

Von den Möglichkeiten der Wiederherstellung eines unterbrochenen oder behinderten Galleabflusses ist die Nahtvereinigung von zwei Gallengangsstümpfen das Verfahren der Wahl, weil es den Sphinkterabschluß zwischen Gallenwegen und Darm erhält. Die Durchführbarkeit und der Dauererfolg sind an folgende Voraussetzungen gebunden:

1. die Naht muß im gesunden, entzündungsfreien und narbenfreien Gewebe unter exakter Schleimhautadaptation erfolgen,
2. die Anastomose darf nicht unter Spannung stehen,
3. der unbehinderte Abfluß über den distalen Gallengangsabschnitt muß gesichert sein.

Als Indikation ergibt sich somit:

1. die frische Gallengangsdurchtrennung ohne Substanzverlust,
2. die irrtümliche Resektion eines kurzen Gallengangsabschnitts,
3. die begrenzte Striktur unterhalb der Bifurkation und bei nicht zu stark divergierenden Lumina.

10.9. Biliodigestive Anastomosen

Die Verbindung eines leberwärts erhaltenen Gallengangsabschnitts mit dem Darm bleibt die Möglichkeit, wenn die Voraussetzungen für eine biliobiliäre Anastomose nicht gegeben sind. Für den Dauererfolg der Gallengangsrekonstruktion ist aber nicht so sehr die Erhaltung des Abflußweges über die Papille maßgebend, als die Schaffung einer primär weiten und dichten Anastomose, die gesunde Schleimhautbezirke miteinander verbindet.

Die Gallengangs-Darm-Anastomose bietet die einzige Möglichkeit einer Galleableitung

1. bei völligem Verlust oder kompletter Striktur des gesamten Ductus hepaticus und choledochus,
2. bei Verletzung oder Striktur der Hepaticusbifurkation,
3. bei Verletzung oder Striktur des terminalen Choledochusabschnitts,
4. bei der röhrenförmigen pancreatischen Choledochuseinengung,
5. als palliative Maßnahme bei inoperablen Tumoren der Gallenblase, des Gallengangs, der Papille und des Pancreaskopfes.

10.9.1. Supraduodenale, laterolaterale Choledochoduodenostomie (WINIWARTER)

Indikationen sind:

1. der inoperable Tumorverschluß der Papille oder des terminalen Gallengangs,
2. die Röhrenstenose des distalen Gallengangs durch chronische Pancreopathie,
3. die retroduodenale, papillennahe Gallengangsstriktur oder -verletzung.

10.9.2. (Terminolaterale) Hepatikoduodenostomie und Hepatikojejunostomie (ROUX)

Indikationen sind:

1. die langstreckige Gallengangsstriktur,
2. die Striktur unter Einbeziehung der Hepaticusbifurkation,
3. die Gallengangsrekonstruktion nach Tumorresektion von Choledochus und Hepaticus.

Dem Ziel einer dauerhaft unbehinderten Galleableitung wird die Anastomose nur dann gerecht, wenn sie primär genügend weit ist und wenn eine exakte Nahtvereinigung intakter Gallenwegsschleimhaut mit der Darmwandmukosa gelingt.

10.9.3. Hepatodigestive Anastomosen

Als letzter Ausweg beim kompletten Verschluß des Ductus hepa-

ticus, der Hepaticusbifurkation und beider Hauptäste bleibt die Ableitung eines intrahepatischen Gallengangs in den Magen oder den Darm.
Die verringerten Aussichten einer dauerhaften Galleableitung und die fragliche Entlastung der ganzen Leber durch Anastomosierung nur eines Leberlappens beschränken die Anwendung des Verfahrens auf die Ausnahmefälle einer mit üblichen Rekonstruktionsverfahren nicht überbrückbaren hohen Gallengangsstriktur. Die Indikation ist sonst nur gegeben bei angeborener Atresie, bei inoperablem primärem oder sekundärem Tumorverschluß des Leberhilus und in der hilären Infiltration eines nicht resezierbaren Echinococcus alveolaris.

Als weitere Operationsverfahren seien noch erwähnt:
1. die Hepatoenterostomie,
2. die Hepatogastrostomie,
3. die intrahepatische Cholangiojejunostomie,
4. die Intrahepatoduktogastrostomie.

11. Intraoperative Routinediagnostik

Vier Untersuchungsverfahren lassen sich für eine exakte intraoperative Diagnostik empfehlen (nach UNGEHEUER und BRANDT):
1. Röntgenmethoden: a. Fernsehcholangiographie
   b. Cholangiokinematographie
2. Meßmethoden: a. Cholangiometrie
   b. Manometrie
   c. Debitmetrie
3. Kombinationsmethoden: Radiomanometrie
4. Optische Methoden: Cholangioskopie.

Nach den Erfahrungen o.a. Autoren kommt als routinemäßige Anwendung lediglich die peroperative Fernsehcholangiographie in Frage, da sie einfach zu handhaben ist und sich die Passage des Kontrastmittels zum Duodenum hin sowie das Papillenspiel exakt beobachten und interpretieren läßt. Dabei sind papillöse Abflußstörungen weitgehend auszuschließen.

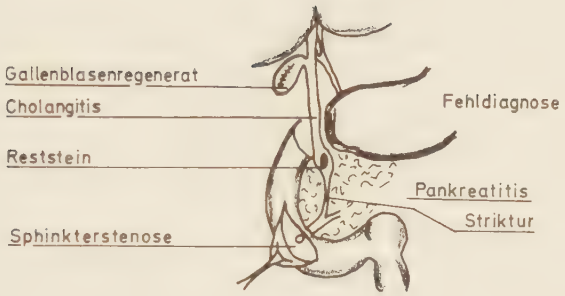
12. Beschwerden nach Gallenblasen- und Gallenwegsoperationen (sog. Postcholecystektomiesyndrom)

Die über die einfache Cholecystektomie hinausgehende verbesserte intraoperative Differenzierung der Gallensteinkrankheit, die verbesserte Methodik der Steinsuche in den Gallengängen und die intraoperative Differenzierung der Gallenwegsdynamik haben die Häufigkeit des sog. Postcholecystektomiesyndroms von 20-25 % auf 5-10 % einzuschränken vermocht (REIFFERSCHEID).

Die Anzahl der nach der Gallenblasenentfernung wieder auftretenden Beschwerden schwankt bei den einzelnen Chirurgen sehr erheblich. Die Ursache des Syndroms sind ganz unterschiedliche:

1. allgemeine Diagnostik- und Indikationsfehler wie z.B.:
   Zwerchfellhernien,
   Ulcus duodeni,
   Angina abdominalis,
   Pancreatitis chronica,
   Wirbelsäulensyndrom,
   Papillenstenose,
2. operativ technische Fehler wie z.B.:
   Choledochusstein, nicht erkannt oder später aus dem Leberbereich nachgerückt,
   Papillenstenose,
   Verwachsungen,
3. Intraoperative Interpretationsfehler, die die Funktion der Gallengänge und der Papille betreffen.

Die Fälle der zweiten Gruppe sind besonders wichtig, weil hier die Frage der Revisionsoperation relevant werden muß. In erster Linie handelt es sich um übersehene Choledochussteine, ferner um übersehene Sphincterstenosen. Hierher gehören auch die Fälle, bei denen durch narbige Verwachsungsstränge eine Einengung oder Abknickung der extrahepatischen Gallengänge eingetreten ist.



Postcholecystektomiesyndrom

13. Zweitoperationen an den Gallenwegen

Sobald eine Galleretention diagnostisch gesichert ist, besteht die Indikation zum Zweiteingriff, ganz unabhängig von der Intensität der Beschwerden und der Schwere der klinischen Manifestation. Häufigste Ursachen der Retention sind vergessene Steine oder Papillenstenosen, Strikturen des Choledochus oder der Hepaticusgabel sowie Choledochuskompressionen.
Die Hauptlast der hohen Letalität der Revisionsoperationen (im Schrifttum 4,5 %) trägt die postoperative Striktur, die sich jedoch nach allen Gallenwegseingriffen bei nur 0,2 % der Patienten findet (REIFFERSCHEID).

13.1. Residualsteine

Sie können jahrelang ohne Beschwerden existieren und brauchen nicht zur Galleretention zu führen, solange sie frei im Choledochus oder den intrahepatischen Gallenwegen flottieren und die Papille nicht verlegen. Trotzdem sind sie zu entfernen, da sie stets eine Cholangitis -oft subklinisch- unterhalten und

allmählich zur biliären Zirrhose führen können.

13.2. Hepaticusstenose

Patienten mit schlankem oder wenig erweitertem Choledochus, aber sicheren Zeichen einer Galleretention, leiden an einer hohen Hepaticusstenose. Diese Stenosen werden bei Primäroperationen bei fehlerhafter Cholangiographie oft übersehen, weil der Choledochus schlank und steinfrei ist. Die Stenosen beruhen auf narbigen Strikturen oder intramural wachsenden Tumoren.

13.3. Choledochusligatur

Ein durch eine Choledochusligatur bedingter Ikterus tritt innerhalb von drei Tagen post operationem auf. Er ist progredient und von Acholie begleitet, so daß sofort operiert werden muß.

13.4. Ikterus innerhalb von drei Monaten

Dieser beruht ebenfalls auf einem nicht beseitigten Hindernis, auf einer Choledochusstriktur oder einer Serumhepatitis. Eine perkutane transhepatische Cholangiographie entscheidet über das operative Vorgehen.

13.5. Gallenfisteln

Wenn Gallenfisteln innerhalb von Tagen nach der Operation auftreten und wenig Galle entleeren, ist eine Verletzung von Leberästen oder eine Insuffizienz der Zysticusligatur anzunehmen. Wird alle Galle nach außen entleert, so beruht dies auf einer Verletzung des Choledochus oder Hepaticus oder einer peripheren Abflußbehinderung (z.B. Papillenstenose). Es muß dann ausnahmslos sofort nachoperiert werden. Eine Gallenfistel, die sofort nach der Operation oder nach Entfernung eines T-Drains auftritt und persistiert, beruht auf einem zurückgelassenen Hindernis und muß gleichfalls nachoperiert werden.

13.6. Cholezystostomie

Schließt sich eine Cholecystostomie nicht, so beruht das, wenn

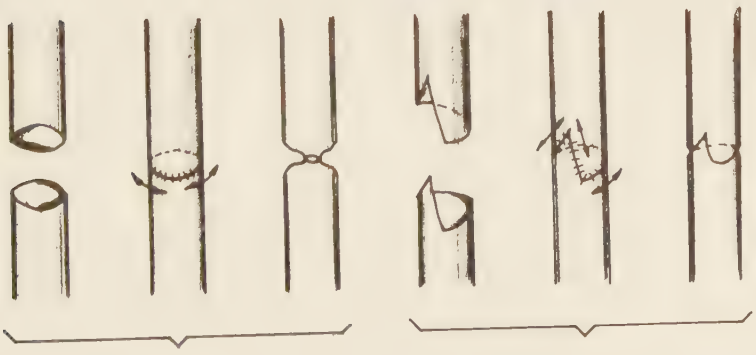
sich Galle entleert, auf einem Hindernis im Hepatocholedochus. Wird nur Schleim sezerniert, so liegt ein Zysticusverschluß vor. Hier ist die nachträgliche Cholecystektomie angebracht.

13.7. Operatives Vorgehen

Bereits 1956 entwickelten GÜTGEMANN und Mitarbeiter eine plastische Operation, bei der der gestaute Ductus hepaticus längs gespalten wird und ein dreieckiger Lappen der Darmwand einer ausgeschalteten Dünndarmschlinge in diesen Hepaticusschlitz eingenäht wird.

Die nachstehende Skizze stellt die beiden Operationsprinzipien der Zirkulärnaht und der adaptierenden Dreiecksplastik nach GOTGEMANN einander gegenüber.

Operationsprinzipien der Gallengangsstriktur



Narbenzug der Zirkulärnaht

Narbenzug der adaptierenden Dreiecksplastik (nach GÜTGEMANN)

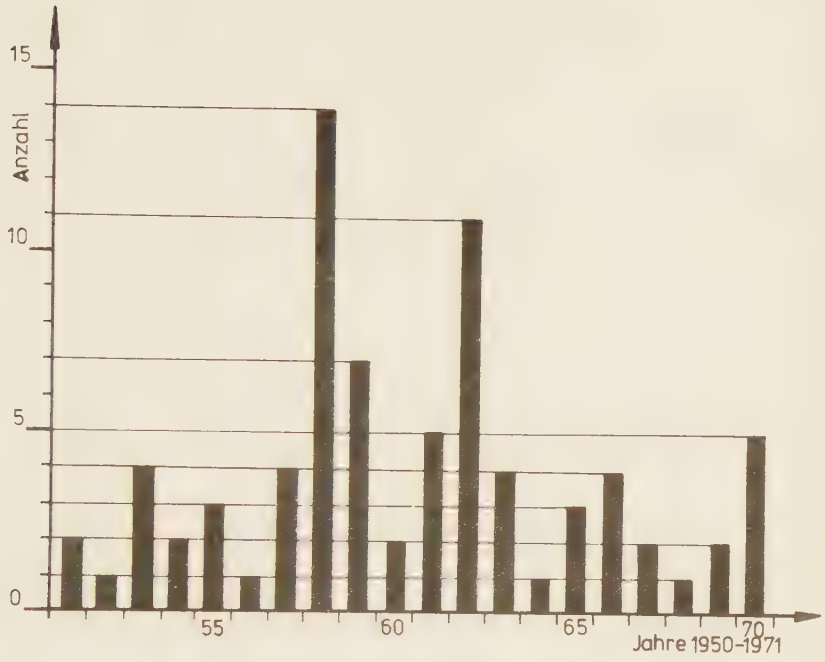
14. Kasuistik

14.1. Krankengut

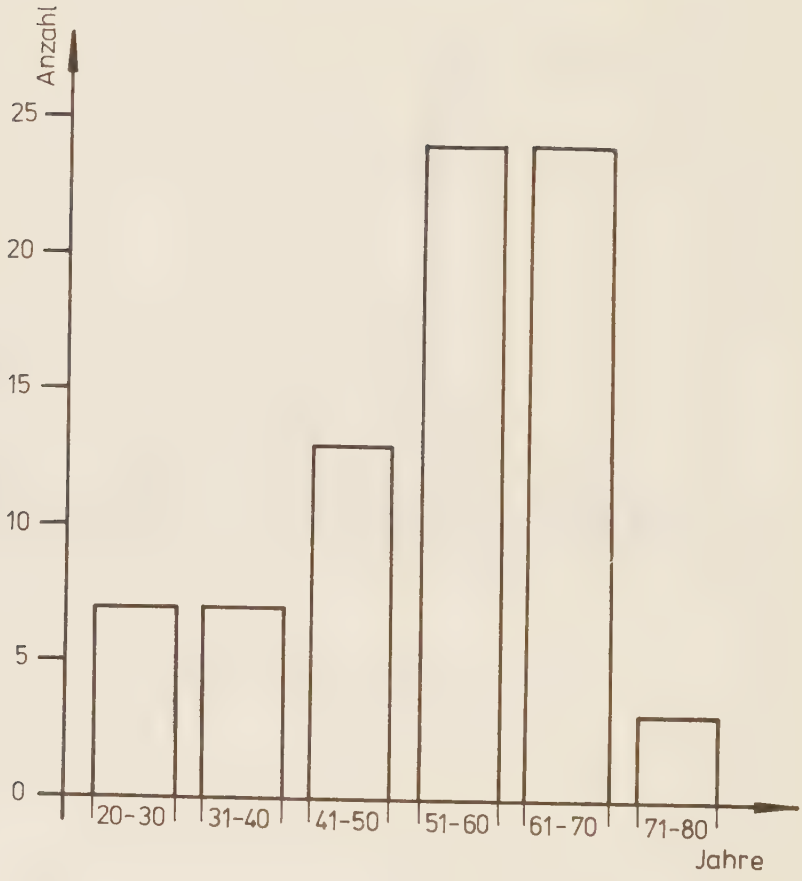
Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf ein Krankengut von 78 Patienten, die in dem Zeitraum von 1950 bis 1971 wegen einer biliären Leberzirrhose in der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn operativ behandelt wurden.
Die hier betrachtete Gesamtzahl der Patienten setzt sich aus jenen zusammen, bei denen als Ursache einer biliären Zirrhose entzündliche und Steinerkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege vorherrschten. Angeborene Gallenwegsanomalien sowie maligne Grunderkrankungen wurden nicht berücksichtigt, es sei denn sie wurden erst intra operationem diagnostiziert.

Einen Überblick über die Anzahl der Patienten in den Jahren 1950 bis 1971 sowie die Aufteilung in Altersgruppen geben die nachstehenden Darstellungen. Eine besondere Geschlechtsbevorzugung ergab sich nicht. Eine Übereinstimmung des gehäuften Vorkommens zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr mit dem Schrifttum wird eindeutig bestätigt.

Die sich anschließende Tabelle zeigt die benignen Gallenwegserkrankungen als Ursache einer biliären Zirrhose unter Einbeziehung der Anzahl der dieser Arbeit zugrundeliegenden Fälle.



Anzahl der Patienten in den Jahren 1950 - 1971



Aufteilung nach Altersgruppen

Tabelle: Benigne Gallenwegserkrankungen als Ursache (sekundärer) biliärer Leberzirrhosen

1.	Choledochussteine	42 Fälle
2.	Choledochusstenose oder Choledochusstriktur nach vorausgegangener Gallenoperation	17 "
3.	Hepaticusstenose oder Hepaticusstriktur	4 "
4.	Choledochusstenose nach B II-Operation	1 "
5.	Biliodigestive Fisteln:	
	Gallenblasen-Colon-Fistel	1 "
	Postoperative Striktur und Platzbauch	1 "
	Nahtdehiszenz im Bereich einer vor 1 Jahr durchgeführten GÖTZ' schen Zipfelplastik	1 "
6.	Papillenstenosen	
	Papillomatöse Wucherungen in den großen Gallengängen	1 "
	Papillenstenose durch Narbe eines Ulcus duodeni	1 "
7.	Blutkoagulum im Ductus choledochus	1 "
8.	Chronische Pancreatitis	1 "
9.	Chronische Cholangitis bei chronisch verhärtender Pancreatitis	1 "
10.	Schrumpfung einer Hepatico-Duodenostomie	1 "
11.	Hypoplastischer Choledochus und Hepaticus	1 "
12.	Gallengangsperforation durch einen Stein oberhalb der Papille	1 "
13.	Chronische Entzündung ohne Steinnachweis	2 "
14.	Krankenblatt unvollständig	1 "

14.2. Histologie

Von den dieser Arbeit zugrundeliegenden Fällen wurde bei 22 Pat. keine histologische Untersuchung vorgenommen.
Bei 13 Pat. wurde lediglich die Gallenblase histologisch untersucht, weil wohl aufgrund der Diagnose eine Cholecystektomie zunächst im Vordergrund stand. Hier wurde die Diagnose sekundäre biliäre Zirrhose makroskopisch vom jeweiligen Operateur intra operationem gestellt.
Bei 25 Pat. wurde eine Probeexzision der Leber histologisch als sekundäre biliäre Zirrhose identifiziert.
Bei 16 Pat. wurde sowohl Leber als auch Gallenblase histologisch untersucht.
Ein zur histologischen Untersuchung gegebenes Präparat bestand aus einem Gallengangsstück mit eitrigen Galleablagerungen.
Schließlich wurde bei einem Patienten aus einem Leberstück eine primäre biliäre Leberzirrhose histologisch gesichert.

Die verschiedenen histologischen Diagnosen mit den entsprechenden Patientenzahlen:

14.2.1. Gallenblase

a.	rezidivierende, chronisch-eitrige fibroblastische Cholecystitis mit fibrös-hyalinem Narbengewebe und fleckigen Kalkablagerungen	2 Pat.
b.	chronische Cholecystitis mit bindegewebiger Verdickung der Serosa und Subserosa	7 "
c.	phlegmonöse, fibroblastische abscendierende Cholecystitis	1 "
d.	chronische Cholecystitis und Pericholecystitis	1 "
e.	chronisch ulceröse Cholecystitis mit Wandabszess, der in die Lichtung durchgebrochen ist	2 "

14.2.2. Leber

a. herdförmige leucocytäre Infiltrate in einzelnen Acini, leichter cholostatisch aktiver Umbau des Leberparenchyms	8 Pat.
b. wie a., jedoch zusätzliche feintropfige Verfettung	2 "
c. starke Verbreiterung der periportalen Felder mit Wucherungen der Gallengänge sowie Einlagerung von Gallezylindern	12 "
d. beginnende sekundäre biliäre Zirrhose ohne Cholostase	1 "
e. wie c., jedoch zusätzliche grobtropfige Verfettung	1 "
f. wie c., jedoch zusätzliche kleintropfige Verfettung	1 "

14.2.3. Leber und Gallenblase

Leber	Gallenblase	
a. Verbreiterung der periportalen Felder mit grobtropfiger Verfettung, beg. sek. bil. Zirrhose	Chron. Cholecystitis	1 Pat.
b. sek. bil. Leberzirrhose	Cholecystitis und Pericholecystitis	6 "
c. hochgradiger Gallestau und Gallepigmentablagerungen, periportale Felder verbreitert und rundzellig infiltriert. Mechanischer Ikterus bei chron. Cholangitis beg. sek. bil. Zirrhose	hydroptische Schwellung von Kapillarendothel	1 "

d. wie c., jedoch zusätzlich lebhafter Abbau der Randbezirke der Acini	chron. Cholecystitis	1 Pat.
e. sek. bil. Zirrhose und papilläre Wucherungen in den Wänden der größeren Gallengänge	Papillomatose	1 "
f. chron. Pericholangitis und beg. sek. bil. Zirrhose	chron. Cholezystitis und Pericholecystitis	5 "
g. braune Degeneration und Gallethromben, Hämosiderose der Sternzellen, beg. sek. bil. Zirrhose	chron. Cholecystitis und Pericholecystitis	1 "

14.3. Operationen und ihre Kombinationen bezogen auf das dieser Arbeit zugrundeliegende Krankengut

1.	Cholecystektomie	11 Pat.
2.	Retrocolische Gastroenterostomie	1 "
3.	Cholecystektomie + Choledocho-Jejunostomie + Braun'sche Fußpunktanastomose	1 "
4.	Cholecystektomie + Choledochotomie + Papillendehnung	2 "
5.	Choledocholithotomie	3 "
6.	Cholecystektomie + Choledochotomie	18 "
7.	Cholangiolithotomie + Cholecysto-Duodenostomie	2 "
8.	Choledocho-Jejunostomie	1 "
9.	Götz'sche Zipfelplastik nach iatrogener Läsion	4 "
10.	Choledochotomie + Papillotomie	1 "

11.	Hepatico-Duodenostomie	2 Pat.
12.	Choledocho-Cholecysto-Duodenostomie	1 "
13.	Cholecystektomie + Choledocholithotomie + Choledocho-Duodenostomia externa	1 "
14.	Cholecystektomie + Choledochotomie + Götz'sche Zipfelplastik + Braun'sche Fußpunktanastomose mit ausgeschalteter Dünndarmschlinge	2 "
15.	Cholecystektomie + Choledochotomie + Papillotomie	1 "
16.	Cholecystektomie + termino-terminale Hepato-Duodenostomie + Dreiecksplastik n. Gütgemann	1 "
17.	Choledochotomie + Choledocho-Cholecysto-Duodenostomie + Dreiecksplastik n. Gütgemann nach B II-Operation	1 "
18.	Hepatico-Jejunostomie	2 "
19.	Hepatico-Jejunostomie + Dreiecksplastik n. Gütgemann	7 "
20.	Cholecystektomie + Dreiecksplastik n, Gütgemann mit ausgeschalteter Dünndarmschlinge	1 "
21.	Hepatico-Duodenostomie + Dreiecksplastik n. Gütgemann	2 "
22.	Choledochotomie + Papillendehnung	1 "
23.	Choledochotomie + Papillotomie + Dreiecksplastik n. Gütgemann mit ausgeschalteter Dünndarmschlinge	1 "
24.	Transduodenale Papillotomie	1 "
25.	Hepatico-Jejunostomie + Braun'sche Fußpunktanastomose	2 "
26.	Hepatico-Jejunostomie + Dreiecksplastik n. Gütgemann + Braun'sche Fußpunktanastomose	2 "
27.	Cholecystektomie + Papillotomie + Choledocho-Duodenostomie	1 "

15. Auswertung der Laborchemischen Befunde

15.1. Takata-Reaktion (Normalwert 80 - 100 mg/100 ml)

Journal-Nr.	präoperativ	postoperativ	Nachuntersuchung
5632/52	40	90	
1130/57	45		
436/57	60		
1061/57	60		90
212/58	100		40
545/58	30	40	
3152/58	40		
2096/58			100
451/59	100		100
2535/59	60		
2016/59	100		
2036/59	100		
280/60	80	60	
2654/60	100		
1801/61	100		40
495/61	100		
1964/61	90		100
989/61	80		
468/62	90		
483/62	40	80	50
436/62	60		
1147/62	40	90	
1087/62	80	100	
2931/62		90	
106/63	100		
202/63	60	90	60
1494/63		100	
2420/63	100		
864/64	100		
1376/65	100	100	
690/66	100	50	
701/66	100		
915/66	30		
1481/66	60		
1322/67	40	26	
2338/67	59		
2515/68	100		
2068/69	41		
2952/69	46	44	
602/70	68		
682/70	100		
1132/70	85		

15.2. Thymoltrübungsreaktion (Normalwert 0 - 3 McLagan)

Journal-Nr.	präoperativ	postoperativ	Nachuntersuchung
1325/55			1,0
1130/57	4,3		
436/57	0,7		
1061/57	3,1		4,3
1386/57	0,9	1,4	
908/58	2,3		
906/58	1,7		
899/58	1,0		
848/58	0,9		
212/58	2,3		
545/58	16,8	14,2	
3152/58	10,4		
1973/58	3,3	2,4	
2096/58	1,4		
701/59	1,2		
451/59			1,7
281/59	2,1		
2016/59	1,2		
280/60	3,0	2,0	
2654/60	4,6		
1801/61	3,3	2,5	
495/61	0,5		
1964/61	4,5		1,7
468/62	1,7		
483/62	17,5	6,9	6,9
436/62	2,3		
443/62	6,7	6,0	
1147/62	3,5	2,6	
1613/62	2,1		
1087/62	1,6	3,5	
709/62	1,0	1,3	
2931/62	3,9	1,9	1,2
106/63	3,8	0,9	1,8
1494/63	0,7	0,8	
2420/63	2,6		2,5
864/64	1,4		
1290/65	1,4	1,4	
1376/65	3,7	5,1	
2482/65	2,3		
690/66	1,0	6,3	
701/66	0,3		
915/66	19,9	14,3	
1481/66	1,3		
1322/67	11,8	4,6	
2338/67	3,5		
2554/70	2,9		

15.3. Alkalische Phosphatase (AP)

Anmerkung: Die früher gebräuchlichen Werte nach BROCK wurden auf den kinetischen Test umgerechnet.

Journal-Nr.	präoperativ	postoperativ	Nachuntersuchung
1325/55			44,6
1130/57	458		
1061/57	307		
212/58			72
2096/58			74,2
451/59	61		185
281/59			84
2654/60	43,4		
1964/61			35,3
483/62	642		
2931/62	679		
1494/63	84		404
2420/63			84
1290/65	400	208	
1376/65	855	465	
690/66	191		
701/66	546		
915/66	178	231	
1322/67	292	84	
2338/67	240		
2515/68	260		
2068/69	280		
2952/69	243	260	
602/70	320	270	
682/70	152	43	
1132/70	180	75	
1952/70	72	40	
2534/70	200	99	

15.4. Die Transaminasen (SGOT und SGPT)

Bei 20 Patienten wurden die Transaminasen bestimmt; jedoch nur bei 11 Pat. sowohl SGOT als auch SGPT prä- und postoperativ. Diese verhältnismäßig geringe Anzahl erklärt sich aus der Tatsache, daß erst nach 1960 mit der systematischen Untersuchung der Transaminasen begonnen wurde.

Nachstehende Tabelle gibt einen Überblick über die einzelnen Werte und macht deutlich, daß in der Vielzahl der aufgeführten Fälle eine deutliche postoperative Senkung der Transaminasen feststellbar war.

Normalwerte für Erwachsene: SGOT 12 - 20 U/l
SGPT 12 - 20 U/l

Journal-Nr.	SGOT		SGPT	
	prä-	post-	prä-	postoperativ
1613/62	140	123	140	123
737/62	92		74	
1494/63	57,4	11,5	46,8	43
1290/65	48	56	28	34
1376/65			335	6,7
2482/65	47	29	36	18
690/66	22,5	20,2	22,5	15,7
701/66	51		48	
915/66			38	
1481/66	200		130	
1322/67	140	605	170	315
2338/67	38	27	20,2	18,0
2515/68	46		37	
2068/69			29,8	23,0
2952/69			19,8	49
602/70	19,8	16,4	23	9,8
682/70		6,6	26,4	6,6
1132/70	43,4	23,0	26,4	23,0
1952/70	40	13	30	23
2554/70	61	13,2	27	13,2

15.5. Gesamtcholesterin

Normalwert 220 - 260 mg/100 ml

Journal-Nr.	präoperativ	postoperativ	Nachuntersuchung
483/62	294		
2931/62			264
2552/62	562		
1494/63	226	222	182
1290/65	264	294	
1376/65	273	192	
2482/65	396		
701/66	300		
2515/68	325		
2952/69	400	326	
602/70	250		
682/70	200		
1132/70	610		

15.6. Bilirubin

Bei 37 Patienten wurde das Serumbilirubin vor und nach der Operation bestimmt.
Die nachstehenden Tabellen sollen darstellen, daß durchweg eine Senkung des Spiegels durch die Operation erreicht werden konnte. Dabei wurde bei 20 Pat. der Normalbereich erreicht (bis 1,5 mg/100 ml).
Eine deutliche Senkung des Bilirubinspiegels wurde bei 11 Pat. beobachtet.
Selbst bei denjenigen Patienten, die post operationem in der Klinik verstarben, wurde bis auf eine Ausnahme eine Senkung des Bilirubins im Serum erreicht.

Normalisierung der Bilirubinwerte nach der Operation (unter 1,5 mg/100 ml)

Journal-Nr.	Präoperativ	postoperativ	Nachuntersuchung
5632/53	3,4	0,5	
1061/57	1,79	0,87	
1973/58	3,25	0,55	
701/59	1,9	0,7	0,39
1801/61	0,83	0,92	
468/62	5,97	1,35	
1147/62	2,06	0,87	
1087/62	8,72	0,80	
737/62	2,18	0,6	
709/62	17,8	1,38	
2931/62	8,95	0,92	
202/63	1,6	0,35	0,16
1494/63	1,13	1,13	1,0
1290/65	2,17	0,69	
1376/65	1,76	0,46	
2515/68	4,0	0,45	
602/70	2,35	0,35	
682 /70	1,45	0,35	
1952/70	0,8	0,7	
2554/70	5,32	0,6	

Deutliche Senkung des Bilirubinwertes ohne jedoch aus dem pathologischen Bereich herauszukommen

1325/55	13,3	6,3	0,46
101/56	8,56	1,6	
436/57	3,9	1,74	
3152/58	5,14	3,95	
1964/61	11,25	2,3	0,51
483/62	10,85	1,65	8,92
106/63	22,03	9,17	2,1
690/66	2,92	2,36	
2068/69	14,7	4,4	
2952/69	9,3	3,2	
1132/70	9,5	1,8	

Bilirubin bei denjenigen Patienten, die während des stationären Aufenthaltes ad exitum kamen, sowie die Todesursache

489/51	5,6	4,4	Koma hepaticum
443/62	14,7	4,12	Koma hepaticum
2552/62	6,52	6,0	Chron. Milzschwellung, Erweiterung beider Herzkammern
1494/63	1,13	1,13	Sekundenherztod

Journal-Nr.	präoperativ	postoperativ	Nachuntersuchung
915/66	16,34	14,7	Koma Hepaticum
1322/67	25,4	31,25	Koma hepaticum und phlegmonöse Enteritis

15.7. Gerinnungsfaktoren

Journal Nr.	V prä	V post	VII prä	VII post	VIII prä	VIII post	IX/X prä	IX/X post	Prothrombin prä	Prothrombin post
1130/57	86		140		100		75			
436/57	25	37	78	100	70	80	100	45		
1061/57	66	88	120	110	100	90	70	105		
908/58	170		66		85		55			
848/58	120		82		80		65			
386/58	100		58		100		45			
545/58	56		56				45			
3152/58	50		49				60			
1973/58	140		125		120		60			
1919/58	115		98		100		100		94	
2096/58	100		93		90		45		79	
451/59	125		115				100		100	
281/59	80	70	92	73			80	100	86	80
2016/59	96		102				90		100	
280/60	74		72				100		84	
1801/61		120		100		100		80		115
495/61	125		180				75		115	
1964/61	103		115				85		110	
483/62	92	50	110	64			100	55	94	50
443/62	135		70		80		60		80	
1147/62	145		118		65		96		105	
1087/62	100		137		80		120		125	
709/62	110		39		40		45		50	
2931/62	320	115	170	94	120	100	175	180	180	140
2552/62	102		105		45		102		118	70
106/63	118		66		60		74		110	
1494/63	145	120	63	107	55	220	62	120	64	120
1376/65	120	135	85	95	110	80	132	130	135	135
690/66	180		105		90		160		116	
915/66	78		42		100		86		78	
1481/66	145		82		90		68		100	
2515/68	82		90		100		92		103	
2068/69	106	61	78	53	70		88	96	76	57
2952/69	135	150	132	140	100	100	130	105	118	150
602/70	126	112	112	61	70	71	106	72	90	74
682/70	150	136	96	87	100		97	87	103	109
1132/70	88	92	122	76	90		118	76	135	102

15.8. Elektrophorese

Journal	Albumin			Alpha$_1$-Glob.			Alpha$_2$-Glob.			Beta-Glob.			Gamma-Glob.			Gesamteiweiß		
	prä	post	nach	prä	post	nach	pr	po	nach	prä	post	nach	prä	post	nach	pr	po	nach
1325/55			56,0			4,9			11,8			11,8			15,5			6,9
1130/57	67,2			4,5			5,2			9,7			13,4			9,4		
1061/57	51,8	43,9		2,9	6,0		9,5	6,2		12,8	11,5		26,3	29,1		8,7	7,1	
899/58	50,7			8,0			14,6			12,5			12,5			6,7		
212/58			64,0			3,0			4,0			6,0			23,0			7,8
2096/58			53,9			6,3			7,1			11,6			21,1			6,8
451/59			54,8			4,2			11,1			12,6			12,3			7,3
281/59	35,7	43,4		7,1	5,7		9,1	6,2		10,4	7,9		37,7	36,8		8,2	8,0	
1801/61			53,2			3,3			10,0			11,6			21,9			6,8
448/61	36,8			4,3			6,9			12,1			39,9			7,4		
485/61	55,6			2,7			8,1			17,4			16,2			6,9		
1964/61	49,0		55,5	5,1		5,2	11,8		10,5	13,6		13,1	21,1		16,1	7,3		6,5
483/62	46,1		40,4	4,2		5,2	7,6		9,7	8,9		18,9	29,2		39,6	7,6		7,3
436/62			25,4			4,2			8,4			27,3			34,4			5,4
443/62	54,4			4,0			8,8			10,3			22,5			6,8		
1147/62	39,0			5,7			8,1			13,0			34,2			8,9		
1613/62	58,5			1,9			5,6			11,7			22,0			7,1		
1087/62	52,4	55,2		6,0	5,1		16,6	11,7		8,4	9,0		16,6	12,0		7,7	6,8	
709/62	52,2			5,6			13,7			13,1			14,4			6,7		
2931/62	46,8	44,8		3,0	3,5		14,0	10,4		17,5	16,6		18,2	24,7		6,6	4,2	
2552/62	30,0	48,4		3,4	8,2		2,0	8,2		11,6	11,1		53,0	20,1		5,5	6,2	
106/63	46,7			6,0			10,1			10,7			26,3			7,6		
202/63	56,4	48,5		5,1	5,2		5,4	8,7		10,9	11,7		22,2	25,9		6,6	7,4	
1494/63	51,7			4,7			8,0			12,4			23,2			6,3		
1290/65	43,0	56,0		7,5	3,5		11,5	8,5		16,0	13,0		22,0	19,0		8,5	7,8	
1376/65	51,3			3,3			14,0			13,2			18,2			7,8		
2482/65	40,0			6,0			11,0			15,0			28,0			7,6		
690/66	51,7			6,1			16,1			10,0			16,1			7,5		
701/66	55,0			4,0			10,0			19,0			12,0			8,2		
915/66		41,0			4,2			9,8			12,6			32,4			5,5	
1481/66	45,4			4,7			14,1			9,4			26,4			7,6		
2338/67	52,6			4,3			10,8			21,5			21,4			7,0		

2515/68	52,0			4,3			11,0			15,0			20,0			8,3							
2068/69	42,5			6,1			10,2			11,6			29,5			7,2							
2952/69	50,2		40,0	5,9		5,7	11,1		8,5	11,1		15,0	21,5		31,2	7,8		8,0					
602/70	55,0	38,1		5,4	7,4		9,9	17,0		12,6	9,5		17,1	27,5		6,5	5,5						
1132/70	62,5			3,7			9,4			10,1			14,7			7,0							
1952/70	51,2	52,0		5,4	5,3		11,3	12,5		15,6	7,9		16,7	21,7		7,6	8,5						

15.9 Blutzuckerwerte

Journal-Nr.	präoperativ	postoperativ	Nachunter-suchung	Bemerkung
5432/53	117	148		
298/54	193	161		Diabetes
2818/55	231	295		"
436/57	152			"
906/58	100 - 400	90 - 300		"
212/58			82	
468/62	51			
436/62	92			
443/62	417			
1147/62	61			
709/62	110			
202/63			100	
1494/63			99	
1290/65	75			
2338/67	125			
2515/68	68			
2068/69	101			
2952/69	64			
602/70	83	86		
682/70	90			
1152/70	88	139		

16. Zusammenfassung

Auf der Grundlage eines Krankengutes von 78 Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn wurde der Versuch unternommen, aus der Vielzahl der Leberzirrhosen eine einzige, die sekundär biliäre Leberzirrhose, herauszugreifen und sie bezüglich ihrer Entstehung, Therapie und Vermeidung zu durchleuchten.
Die Komplexität des Krankengutes, wie auch dessen Verteilung auf einen Zeitraum von 21 Jahre, in denen sich wesentliche Grundlagen erst eröffneten, ließen keine statistisch aussagekräftigen Ergebnisse zu.
Das Fazit dieser Arbeit besteht darin, aus der Sicht des Chirurgen nach Ausschöpfung aller klinischen, laborchemischen, röntgenologischen und endoskopischen Untersuchungsmethoden so schnell wie möglich für die Beseitigung von Abflußhindernissen im Gallengangssystem zu sorgen, um die Entstehung einer sekundären biliären Leberzirrhose weitestgehend zu verhindern.

17. Diskussion

Mit einer mittleren Latenzzeit von mehreren Jahren führt die Cholostase über die präsinusoidale Kompression der Lebergefäße zur Ausbildung einer sekundär biliären Leberzirrhose. In der überwiegenden Mehrzahl dieser Erkrankungsform ist als Ursache das Gallensteinleiden, eine Abflußbehinderung im Papillenbereich oder die Stenose einer biliodigestiven Anastomose zu sehen. Maligne Erkrankungen überflügeln in ihrer Progredienz den zirrhotischen Umbau. Das zugrunde liegende analytisch verwertete Krankengut beweist den lange subklinisch verbleibenden Verlauf und zeigt an der hohen Operations-, Komplikations- und Letalitätsrate die zentrale Bedeutung des funktionierenden Organs. Ziel der nicht in allen Analysen vollständigen Untersuchung ist neben der rechtzeitigen Erkennung vor allem die Frühbeseitigung des Abflußhindernisses.

Ohne den röntgenologisch eindeutig geführten Nachweis eines Abflußhindernisses läßt die im sorgfältig durchgeführten Cholangiogramm demonstrierte Zunahme des Choledochusdurchmessers oder der intrahepatisch gelegenen Gallengangskaliber bereits lange vor entsprechenden laborchemischen Leberparametern eine Cholostase mit dem Vorstadium einer präsinusoidalen Gefäßkompression vermuten. Die entsprechenden Untersuchungen haben gezeigt, daß das Gerinnungsspektrum bei wiederholter Untersuchung der hepatogenen Faktoren neben der Röntgenuntersuchung ein sehr verläßliches Indiz darstellt. Je nach der Kompensationsfähigkeit der Leber muß sich also die Therapie auf die Beseitigung des Abflußhindernisses allein oder auf eine gleichzeitige Entlastung des Pfortaderhochdrucks konzentrieren. Da das Risiko eines groß angelegten chirurgischen Eingriffs in der vorwiegend das 6. und 7. Dezennium betreffenden Altersgruppe noch durch weitere Faktoren belastet wird, ist die Neuentwicklung der endoskopischen Papillotomie sowohl zur Beseitigung von Gallensteinen als auch zur zumindest temporären Dilatation der Papille eine nicht zu vernachlässigend

therapeutische Alternative. Zahlen über eine Restenose der Papille liegen bei der noch relativ geringen Erfahrung auf diesem Gebiete noch nicht vor. Abflußbehinderungen durch Stenosen einer choledochoduodenalen Anastomose mit nachfolgendem Anstieg des Drucks im Gallengangssystem erfordern hingegen immer eine Reintervention, die zu den schwierigsten der gesamten Chirurgie überhaupt zählt. Die beste Prophylaxe stellt daher bereits beim Ersteingriff die bleibende Beseitigung der Abflußhindernisse unter Berücksichtigung späterer Narbenstrikturen dar. Aufgrund der statistischen Verteilung gilt daher zunächst die Forderung nach der frühen Operation des unkomplizierten erkannten Gallensteins. Die intraoperative Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten erlaubt bei Anwendung der Cholangiographie bzw. der Radiomanometrie einmal die Beseitigung der intraduktulär gelegenen Konkremente wie auch die Beurteilung der Papillenfunktion, so daß sich aus den entsprechenden Druckwerten die Indikation zur transduodenalen Papillotomie bereits beim Ersteingriff ergibt. Die hierbei gleichzeitig durchzuführende lockere Adaptation der Schleimhaut von Duodenum und Choledochus senkt das Operationsrisiko dieses Eingriffs einerseits und verhindert die sekundäre Narbenbildung mit Schrumpfungsprozessen im Bereich der Papille. Die Vermeidung einer bilioduodenalen Anastomose bei Bevorzugung der biliojejunalen Verbindung mit Verwendung der plastischen Prinzipien der Dreiecksplastik nach GÜTGEMANN vermeidet ebenso die Narbenschrumpfung und damit die Anastomosenstenose, wie sie die Keimaszension mit Entwicklung einer chronischen Cholangitis auf eine minimale Inzidenz reduziert. Die Verletzungsmöglichkeit des Gallengangssystems in der Magenchirurgie erfordert sowohl bei der Technik nach Billroth I als auch nach Billroth II mit allen Modifikationen die sorgfältige Berücksichtigung und ggf. präparatorische Darstellung der benachbarten anatomischen Strukturen. Nicht nur die Gallen-, sondern auch die Magen- und speziell die Pancreaschirurgie erfordern daher eine subtile Verlaufskontrolle der entsprechend voropе-

rierten Patienten. Erst nach Beseitigung der cholostatischen Komponente bzw. des entstandenen Pfortaderhochdrucks hat eine gezielte internistische Therapie Aussicht auf Erfolg. Schon im Hinblick auf eine später immerhin mögliche cholostatische Entwicklung ist die intraoperative Probeexzision aus der Leber mit subtiler histologischer Untersuchung bei jedem Eingriff im rechten Oberbauch als Ausgangswert von entscheidender Bedeutung.

Herrn Prof. Dr. med. E. Raschke möchte ich sehr herzlich für die freundliche Überlassung des Themas danken.
Seine stets außerordentlich liebenswürdige Beratung machte es mir leicht, mich mit dem Thema auseinanderzusetzen.

18. Literaturverzeichnis

1. AHRENS, E.H. jr. et al. — Primary biliary cirrhosis Medicine 29:299-302 (1960)

2. ALTMANN, G.A. — Entstehung und Abgrenzung der Leberzirrhosen. Gastroent. Basel Suppl. ad 95:7 (1961)

3. ARAKI, Y. — Primary biliary cirrhosis: clinical observation and etiology of the syndrome of chronic intrahepatic cholostasis. Jap. J. Clin. med. 28:276-284 (1970)

4. BAKER, J.W. — Surgical stricture of the common bile duct followed by biliary cirrhosis and portal hypertension. Gastroent.15:359 (1950)

5. BAUMGARTL, F.,KREMER,K., SCHREIBER, H.W. — Spezielle Chirurgie für die Praxis. Bd.II, Teil 1, Verdauungssystem I, Georg Thieme Verl. Stuttgart 1969

6. BEGEMANN, H. undHARWERTH,H. — Praktische Hämatologie. 5.Aufl. Georg Thieme Verlag Stuttg.1971

7. BELLI, L. et al. — Les alterations vasculaires hepatiques de la stase biliaire chronique. J.Chir.(Paris) 79: 540-562 (1960)

8. BEVANS, M. et al. — Cholangiolitic cirrhosis with intrahepatic biliary tract obstruction and xanthomatosis. Am. J.Med. 9:133 (1950)

9. BLAKEMORE, A.H. — Neun Jahre Ösophagusvarizenbehandlung durch portale Dekompression. Erfahrungen und Ergebnisse. Chir. 26:217 (1955)

10. BÖRNER, P. — Die Einteilung und Benennung der Leberzirrhosen. Virch.Arch. 333:269 (1960)

11. BREITNER, B. — Chirurgische Operationslehre Bd. III, Urban u.Schwarzenberg, Wien-Innsbruck 1957

12. BRÜHL, W. — Leber- und Gallenwegserkrankungen. 4. Aufl. 1970, Georg Thieme Verlag Stuttgart

13. BURCKART, Th. Zur Frage der intrahepatischen Begleitcholangitis bei Cholelithiasis. Chir.27:408-412 (1956)

14. BURGMANN, W. Zur chirurgischen Behandlung des Pfortaderhochdrucks beim intrahepatischen Block der Cirrhose. Med. Klin. 58:1039 (1963)

15. CAMERON, Sir Roy, HOU,P. Biliary cirrhosis. Path. Monogr. Oliver & Boyd, Edinburgh-London 1962

16. CAMISHION, R.C. et al. Portal hypertension and biliary cirrhosis. Surg. Gyn. Obstet.111: 91 (1960)

17. CHLUMSKY, J. Hepatitis granulomatosa mit intrahepatischer Cholestase. Gastro ent. (Basel) 102:163-172 (1964)

18. COLE, W.H. et al. Strictures of the common bile duct. Trans.Amer.Surg.Ass. 73: 217 (1955)

19. CREUTZFELD, W. et al. Erhebungen über Ätiologie, Pathogenese, Therapieerfolge und Überlebenszeit bei Patienten mit Leberzirrhose. Dtsch.med.Wschr. 91:682-689 (1966)

20. DEUTSCH, E. u.GEYER,G. Laboratoriumsdiagnostik. Verlag August Steinkopf, Berlin, 1.Aufl. 1969

21. DÖLLE, W. et.al. Zusammenstellung von Arzneimitteln die Leberschädigungen mit und ohne Gelbsucht verursachen können. Acta hepatosplen. 9:74 (1962) und 11:355 (1964)

22.EDER, H. Surgery of the extrahepatic bile ducts with stones. Zentralblatt Chir. 95:1039-1046 (1970)

23.FOULK, W.T. et al. Primary biliary cirrhosis: reevaluation and laboratory study of 49 cases. Gastroent. 47:354 1964

24. FRIEDLI, B. Betrachtungen zur primären biliären Leberzirrhose. Helv.med. Acta 25:651 (1958)

25. GINI, R.A. et al. Primary biliary cirrhosis or immunological cirrhogenic cholestatic hepatitis. Prensa Med. Argent.57:1102-1116 (1970)

26. GLENN, F. — Surgical problems in common bile duct obstruction. Am. Surg. 37: 125-129 (1971)

27. GROS, H. — Ikterus und intrahepatische Cholestase. Med. Klin. 50:1895 (1955)

28. GROSS, G., HAASE, H. — Die Behandlung von Lebererkrankungen in der Großstadtpraxis. Med. Welt 22:1350-1354 (1971)

29. GROSS, R., JAHN, D. — Lehrbuch der inneren Medizin. F. K. Schattauer-Verlag Stuttgart 1966

30. GRÖZINGER, K.H. et al. — Diagnose und chirurgische Behandlung des Verschlußikterus. Therapiewoche 20:519-522 (1970)

31. HADFIELD, G.J. et al. — Obstruction to the lower end of the common bile duct. Int. Surg. 54:142-152 (1970)

32. HAMPERL, H. — Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie. Springer Göttingen, 24./25. Aufl. 1960

33. HEGGLIN, R. — Differentialdiagnose innerer Krankheiten. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 9.Aufl. 1963

34. HELLNER, H., NISSEN, R. VOSSSCHULTE, K. — Lehrbuch der Chirurgie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 4.Aufl. 1964

35. HODGE, D. — Portal hypertension. A consequence of biliary cirrhosis. Austr. and New Zealand J. Surg. 26:20-24 (1956)

36. HUME, R. et al. — Red cell survival in biliary cirrhosis. J. Clin. Pathol. 23: 397-401 (1970)

37. KALK, H. et al. — Cholangitis - Choledochusstein. Bericht über 67 Fälle von Cholangitis. Dtsch. med. Wschr. 1253-1257 (1956)

38. KALK, H. — Hepatitis mit cholestatischem Einschlag. Verh. dtsch. Ges. Inn. Med. 63:177 (1957)

39. KEIDEL, W.D. — Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 2. Aufl. 1970

40. KUNATH, U. et al. Der Einfluß der portalen Hypertonie auf die Prognose der Leberzirrhose. Gastroent. 8:24-30 (1970)

41. KÖHN, H.A. et al. Über die chronische Cholangiolitis und ihre Beziehungen zur primären biliären Zirrhose. Z. klin. Med.154:462-493 (1957)

42. KÖHN, H.A. Cholostatische Hepatose - cholostatische Hepatitis. Acta hepato-splenologica 7:129 (1960)

43. LEGER, L. et al. Primary stenosis of the bile ducts. J. Chir.(Paris) 99:365-370 (1970)

44. MARTINI, G.A. et al. Gelbsucht mit Verschlußsyndrom aus nicht mechanischer Ursache. Klin. Wschr. 36:272 (1958)

45. MC MAHON, H.E. A variant of obstructive biliary cirrhosis. Am. J. Path. 60:371-384 (1970)

46. MOSCHCOWITZ, H. Morphology and pathogenesis of biliary cirrhosis. Arch. Path. 54:259 (1952)

47. MÜTING, D. Leberinsuffizienz. Diagn. 5:57-61 (1972)

48. ORZECHOWSKI, G. Auflösung von Gallensteinen. Dtsch. Ärzteblatt 21:1389-1391 (1973)

49. POPPER, H. und SCHAFFNER, F. Die Leber. Struktur und Funktion Georg Thieme Verl. Stuttg. 1961

50. POPPER, H. Pathogenese und Klassifizierung der Leberzirrhose. Med. Klin. 64:89-92 (1969)

51. RAPOPORT, S.M. Medizinische Biochemie. VEB Verlag Volk und Gesundheit, 5. Aufl. 1969

52. RETTENMAIER, G. Ultraschalldiagnostik bei Leberkrankheiten. Fortschr. Med. 90: 281 (1972)

53. SCOBIE, B.A. et. al. Hepatic cirrhosis secondary to obstruction of the biliary system. Am.J.dig.Dis.N.S.10: 135-146 (1965)

54. SCHETTLER, G.	Innere Medizin. Georg Thieme Verlag Stuttgart, 3. Aufl. 1972
55. Schlierf, G.	Fettstoffwechselstörungen in der Praxis. Mat. Med. Nordmark 24 (1972)
56. SCHMID, M.	Zur Einteilung der Leberkrankheiten. Ther. Umschau 18:189 (1961)
57. SCHREIBER, H.W. et al.	Die xanthomatöse biliäre Lebercirrhose, ein Beitrag zur Differentialdiagnose des Ikterus und zur Therapie. Chirurg 32:412-414 (1961)
58. SCHRIEFERS, K.H.	Über die cholostatisch-cholangitische Lebercirrhose. Langenbecks Arch. Chir. 302:562-587 (1963)
59. SEDGWICK, C.F. et al.	Management of bile duct strictures with anoviated portal hypertension. Surg. Gyn. Obstet.108: 627 (1959)
60. SHERLOCK, S.	Krankheiten der Leber und Gallenwege. J.F. Lehmann, München, 3. Aufl. 1965
61. SNASZ, G.	Gamma-GT Monotest. Clin. Chem 15: 124 (1969)
62. SOTGIU, G. et al.	Beitrag zur Kenntnis der akuten und chronischen intrahepatischen Cholestase und der Entstehung des Ikterus. Schweiz.med.Wschr. 97:1095-1102 (1967)
63. STUCKE, K.	Zur Chirurgie des intrahepatischen Ikterus. Ärztl. Wschr.1958 281-285
64. THALER, H.	Ätiologie und Pathogenese der Leberzirrhose. Dtsch. med.J. 9: 369 (1968)
65. THOMAS, C.G.	A comparative study of choledocho-enterostomy and transduodenal sphincterotomy in the management of benign extrahepatic biliary tract obstruction. Bull.soc.Int. Chir. 29:92-98 (1970)
66. WEWELKA, F.	Differentialdiagnose der Cholestase. Med. 90:287 (1972)

67. ZENKER, R. et al. Chirurgie des portalen Gefäßsystems. Dtsch. med. J. 9:281-286 (1958)

68. ZENKER, R.,BERCHTOLD, R. Über Indikationen zur operativen Behandlung des Pfortaderhochdrucks. Internist 1:147 (1960)

69. ZOLLINGER, H.U. Die biliäre Leberzirrhose im Säuglings- und Kleinkindalter und ihre Beziehung zum Morbus hämolyticus neonatorum. Helv. paed.Acta 1, Suppl. 1-3:104 (1946/47)

19. Lebenslauf

Am 21. März 1938 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Wilhelm Gropp und seiner Ehefrau Maria in Athen geboren.
Nach dem Besuch der Volksschule und eines Gymnasiums bis zur mittleren Reife erlernte ich den Beruf eines technischen Zeichners. Im Anschluß daran besuchte ich eine Ingenieurschule und bildete mich zum Ing. (grad.) sowie zum Schweißfachingenieur aus. Während der sich anschließenden Tätigkeit als Maschinenbauingenieur besuchte ich das Abendgymnasium Braunschweig und bestand im Februar 1967 das Abitur.
Das Medizinstudium begann ich mit dem Sommersemester 1967 an der Universität Bonn; dort legte ich auch sämtliche Examina ab, das Staatsexamen im Sommer 1974.
Seit 1967 bin ich mit der Kinderärztin Dr. med. Ursula Gropp-Merl verheiratet.